Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Bonn,
Direktor Prof. Dr. Martini

Kritische Untersuchung therapeutischer Arbeiten über das Coma diabeticum

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt am 15. November 1937

von

Carl Theodor Neu

Arzt aus Köln

Druck: Köllen Verlag, Bonn.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Gedruckt mit Genehmigung der Mediz. Fakultät der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Martini
Korreferent: Prof. Dr. Schulemann.

Im Jahre 1874 hat Kußmaul zum erstenmal eine klare Definition des diabetischen Coma veröffentlicht. Er führte als Hauptmerkmale dieses schweren Krankheitsbildes die Bewußtlosigkeit, die tiefe Atmung und den niedrigen Blut- und Augendruck an.

Wenn auch diese Hauptmerkmale des Coma diabeticum als dessen hervorstechendste Charakteristika ihren diagnostischen Wert unverändert beibehielten, so haben sie doch im Laufe der Zeit einige Ergänzungen erfahren. Hierzu trugen insbesondere bei die heute weit fortgeschrittene Erkenntnis des pathologisch-physiologischen Geschehens beim Coma diabeticum sowie auch die Entwicklung der chemischen Untersuchungsmethoden.

Die Definition des Coma diabeticum, welche als Grundlage der folgenden Beurteilung von therapeutischen Arbeiten dienen soll, folgt im wesentlichen den Ausführungen von Bertram.

Zur klaren Unterscheidung von wirklichen und scheinbaren Erfolgen einer Comatherapie erweist sich eine Unterteilung in echtes Coma und Präcoma als grundlegend wichtig. Bei einem Vergleich der Erfolg-Statistiken aller Autoren ergibt sich nämlich für die Insulinära eine Mortalität, die Schwankungen zwischen 5,6 und 73,9 % aufweist. Neben einer gewissen Besserung parallel der Entwicklung der Insulintechnik sowie einer unterschiedlichen Stellungnahme zum postcomatösen Kreislaufkollaps ist hierbei insbesondere folgende Erkenntnis von Bedeutung: Die Einrechnung des Präcoma in die Gesamtstatistik verbessert, eine getrennte Betrachtung verschlechtert dieselbe. Spätere Arbeiten erhärten diesen Satz. Eine durch Einrechnung des Präcoma verbesserte Statistik ist daher unbrauchbar. Eine Ausnahme machen alle Arbeiten der Vorinsulinzeit, für welche infolge einer allgemeinen Mortalität von 100 % die statistische Beurteilung einer Therapie hinsichtlich des Enderfolges ohnehin nicht möglich ist.

Bertram gibt folgende wesentlichsten Merkmale des ausgebildeten Coma an: Stark gestörtes Bewußtsein: Unmöglichkeit der Fragebeantwortung oder zeitliche und örtliche Desorientiertheit. Alkalireserve immer unter 20 bis

25 Vol. %; im allgemeinen Kußmaulsche Atmung und Säureausscheidung, dazu im allgemeinen ein Blutzuckerwert über 300 mg %.

Alle Fälle, die noch anrufbar bzw. örtlich und zeitlich noch orientiert sind, gelten unabhängig von den chemischen Symptomen als Präcoma, während schwer bewußtlose Fälle in jedem Fall auch bei Nichterfüllung der chemischen Bedingungen als Coma rechnen.

Weiter muß die Anerkennung des postcomatösen Kreislaufkollapses als echte Comafolge und die Aufnahme dieser Todesfälle in die Erfolgstatistiken gefordert werden. Die Begründung hierfür findet sich bei der Besprechung der Insulintherapie.

Eine Statistik, welche durch Abrechnung dieser Fälle verbessert wurde, ist ebenfalls unbrauchbar.

Die Beurteilung der Therapie nur nach dem Ausgang einer großen Serie von Fällen wird beim diabetischen Coma den zahlreichen individuellen und für die Therapie charakteristischen Verlaufsformen nicht gerecht. Neben die Beurteilung der Erfolgstatistiken der einzelnen Autoren tritt daher die Kritik der einzelbeobachteten Fälle. Hierbei ist es aus zwingenden Gründen nicht möglich, die methodischen Forderungen Martinis genau zu befolgen. Während sich beim Coma diabeticum einerseits eine Einzelbeurteilung der Fälle als notwendig erweist, muß praktisch in allen Fällen auf eine, wenn auch noch so kurze Vorbeobachtungszeit verzichtet werden — eine selbstverständliche ärztliche Forderung.

Bei Ausschließung einer Spontanbesserung, die beim echten Coma auf Grund aller Erfahrungen niemals vorkommt, kann die nach einer Therapie erfolgte Besserung ohne weiteres als deren Folge ausersehen werden. Da jedoch das Insulin, welchem allein diese entscheidende Wirkung zukommt, dieses Beweises nicht mehr bedarf, fällt diese Methode der Beurteilung fort.

Abgesehen von der alleinigen Alkalitherapie sowie anderer erfolgloser Therapieversuche der Vorinsulinära besteht die Aufgabe im wesentlichen in einer Prüfung der Wirkung verschiedener Anwendungsarten des Insulin bzw. seiner Kombination mit anderen Maßnahmen.

Die Lösung dieser Aufgabe ergibt sich entweder 1. durch Vergleich zweier nacheinander angewandter, sich nicht überdeckender Therapiearten bei ein und demselben Fall; 2. durch Vergleich zweier homogener Gruppen von

Fällen mit verschiedener Therapie. Im ersten Fall erfüllt die Zeit der ersten Therapieperiode die Aufgabe einer Vorbeobachtungszeit; sie wird in den folgenden Arbeiten als Vergleichsperiode bezeichnet.

Der beweisende Wert einer thrapeutischen Arbeit wird entscheidend beeinflußt durch die Beweiskraft der mitgeteilten Befunde, welche als Kriterien des therapeutischen Effektes dienen.

Beim Coma diabeticum ergibt sich aus dem Krankheitsbild eine Unterteilung in klinische und chemische Kriterien. Zur Diagnose und zur Beurteilung einer therapeutischen Wirkung sind Kriterien aus beiden Gruppen unbedingt erforderlich, wobei jedoch die einzelnen einen unterschiedlichen und keineswegs einheitlich festgelegten Wert besitzen.

Aus der klinischen Gruppe, deren Befunde besonders in modernen Arbeiten oft stark vernachlässigt sind, erweisen sich Angaben über den Bewußtseinszustand und den Kreislauf als unumgänglich notwendig. Gerade das Fehlen von Puls- und Blutdruckbefunden in so vielen der neueren Arbeiten erschwert die Beurteilung ungemein, da sich ein Versagen der Insulintherapie in Bezug auf den Ausgang bei Besserung aller chemischen Befunde oft nur am Kreislauf offenbart.

Die Angabe des Bewußtseinszustandes ist entscheidend für die schon erwähnte absolut notwendige Unterteilung in Coma und Präcoma. Außerdem gibt beim echten Coma die Dauer der Bewußtlosigkeit im Sinne der Umberschen 6-Stunden-Grenze wichtigste prognostische Anhaltspunkte.

Auf die Angabe von Kreislaufbefunden in genügender Zahl sowie auf Befunde über Art und vortherapeutische Dauer der Bewußtlosigkeit kann in keinem Fall verzichtet werden.

Nicht ganz so schwerwiegend ist die Abwesenheit von Respirationsbefunden, wenn diese auch gelegentlich das hypo- und hyperglykämische Coma unterscheiden helfen. Das nicht ganz regelmäßige Auftreten der Kußmaulschen Atmung sowie ihr Ersatz als Indikator der Azidose durch chemische Methoden können ihre Vernachlässigung rechtfertigen. Andere klinische Zeichen, wie Augendruck, Reflexe usw. sind für die therapeutische Beurteilung von untergeordnetem Wert. Die Notwendigkeit von Angaben über die Diurese ergibt sich aus dem einzelnen Fall.

Früher standen zur Unterstützung dieser klinischen Befunde als einziges chemisches Hilfsmittel die qualitativen und quantitativen Urinproben auf Zucker, Azeton und Azetessigsäure sowie die Messung der NH_3-Ausscheidung zur Verfügung. Sie leisteten damals und leisten auch heute noch gute Dienste, wenn die modernen Methoden der Blutzucker- und Blutazidosebestimmung nicht angewandt werden können. Jedoch sind alle Urinproben infolge der durch die Nierenpassage naturgemäß verzögerten und oft auch entstellten Manifestation der pathologischen Vorgänge den Blutreaktionen unterlegen. In der Arbeit von Petrén beispeilsweise zeigen die Fälle 266 d, 225 d, 276 eine deutliche Diskrepanz zwischen klinischem Befund und Azidosewerten im Urin, wie sie in dieser Form bei den Blutwerten nicht bekannt ist.

Die Urinproben sind im diabetischen Coma als Ersatz der Blutuntersuchung anzusprechen. Ihr Fehlen bei Vorhandensein von genügend Blutkriterien ist hinsichtlich der Methodik entschuldbar.

Neben der seit Beginn der Insulinära selbstverständlichen und heute allgemein anerkannten Blutzucker-Bestimmung im Coma hat sich als zuverlässigste Azidoseprobe die Bestimmung der Alkalireserve im Blut erwiesen. Die Bestimmung des Azeton bzw. der ß-Oxybuttersäure im Blut ist nur als nicht ganz gleichwertiger Ersatz der obigen Methode anzusehen.

Unter Voraussetzung der technischen Möglichkeiten müssen heute regelmäßige BZ- und Blutazidosebestimmungen gefordert werden. Die Blutazidosebestimmung kann zur Not durch entsprechende Urinwerte ersetzt werden. Auf Blutzuckerbestimmungen kann heute unter normalen Umständen nicht mehr verzichtet werden. Die alleinige Angabe von Urinwerten genügt nur bei Arbeiten vor der Insulinära.

Eine selbtsverständliche Forderung ist das Vorhandensein einer für die Beurteilung genügenden Anzahl von Befunden und deren Homogenität. Bezüglich aller chemischen Befunde muß dabei deren nur relativer Wert für die Diagnose des Coma und die Beurteilung eines therapeutischen Effektes betont werden.

Hieraus ergibt sich die absolute Unbrauchbarkeit aller Arbeiten, in denen das klinische Bild nicht berücksichtigt ist, unbeschadet auch ausführlicher chemischer Angaben.

Die Einteilung der Arbeiten folgt der Behandlungsart, wobei sich zunächst zwei große Gruppen ergeben: Vorinsulin- und Insulinperiode. Bei Arbeiten aus der Vorinsulinperiode ist zunächst die Alkalitherapie berücksichtigt, gefolgt von wenigen Arbeiten mit abweichenden therapeutischen Methoden. Die Beurteilung der vor 1922 erschienenen Arbeiten hat wegen der hinsichtlich des Ausgangs absoluten Wirkungslosigkeit der damaligen Therapie nur beschränkten Wert. Dagegen bedarf bei der Beurteilung der folgenden Arbeiten die Auswertung des Insulin als beherrschende Grundlage jeder Comatherapie keiner Rechtfertigung mehr. Hier ist nur eine Prüfung der Anwendungsart bzw. der Kombination mit einer untergeordneten Therapie möglich, wobei die KH-Anwendung als Ergänzung der Insulintherapie am meisten diskutiert wird, während die Alkalitherapie ganz in den Hintergrund tritt.

Die folgende Einteilung umfaßt 4 Gruppen von Arbeiten, deren Reihenfolge in absteigender Weise die Häufigkeit der betreffenden Methode wiedergibt:

1. Insulin + reichlich TZ bzw. andere KH.
2. Insulin allein bzw. kombiniert mit für die Wirkung bedeutungslosen KH-Mengen.
3. Insulin in kleinen fraktionierten Dosen oder als Tropfinfusion mit oder ohne KH-Zusatz.
4. Abweichende Behandlungsmethoden und Fälle von kompliziertem Coma, bei denen die Wirkung der Therapie verschleiert ist.

Besondere Bedeutung erlangte in der Insulinära das Kreislaufproblem. Der Behebung der Stoffwechselstörung durch das Insulin folgt nicht selten ein letaler Kreislaufkollaps, dem eine irreversible Schädigung durch die Azidoseprodukte zugrunde liegt. Wegen des in hohem Grade refraktären Verhaltens gegen jede Kreislauftherapie stellt dieser Zustand heute den Hauptanteil der Comatodesfälle. Die Beurteilung der Kreislauftherapie, ohne welche eine Insulinbehandlung des diabetischen Coma unmöglich ist, ergibt sich aus den einzelnen Arbeiten.

Die angegebene Einteilung der Insulinarbeitn wird naturgemäß den Verhältnissen nicht ganz gerecht, da das diabetische Coma eben s t e t s auf a l l e therapeutischen Hilfsmittel angewiesen ist. Die Uebergänge sind fließend und die Grenzen der Uebersicht wegen willkürlich gewählt.

A. Arbeiten der Vorinsulinperiode.

Balint: Ueber die Behandlung der Diabetesacidose mit Zucker infusionen. Berl. Klin. Wschr. 1911, Nr. 34, Bd. II, S. 1562.

Diese Arbeit von Balint kommt, da sie nicht mit Befunden belegt ist, keinerlei Wert zu.

Neubauer: Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Ausscheidung der Azetonkörper. Mü. Med. Wschr. 1906 Bd. I. S. 791.

In dieser Arbeit empfiehlt Neubauer bei schwerer Azidose mäßige Mengen von Wein.

Bei 7 Fällen von schwerer Azidose und 11 Alkoholversuchen wird Herabsetzung von Glykosurie- und Azidosewerten erzielt. Doch war kein Fall auch nur annähernd comatös, so daß die an sich sehr wertvolle und vollständige Arbeit für die eigentliche Comatherapie fast wertlos ist. Denn aller Erfahrung nach ist eine Uebertragung der Verhältnisse beim Bild der Azidose auf das echte Coma nicht möglich.

H. Benedict und B. Török: Der Alkohol in der Ernährung der Zuckerkranken. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 60, S. 329, 1906.

Diese Arbeit von Benedict und Török ist nur wichtig als experimentelle Grundlage zur Alkoholtherapie des Coma diabeticum. Es ergibt sich die Möglichkeit des Ersatzes einer bestimmten Menge Fett durch eine kalorisch gleichwertige Menge von nicht ketogenem Alkohol.

Ein Comafall liegt der Arbeit nicht zugrunde, praktisch liefert sie für die Comatherapie keinen Beitrag.

Stäubli: Beitrag zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Arch. f. klin. Med. 1908, S. 107.

In einer Arbeit von Stäubli wird der Einfluß des Alkohols auf die Azetonurie besprochen; da die Versuche aber nicht am Comatösen gemacht wurden, außerdem gar kein Fall mitgeteilt ist, ist dieser Abschnitt wertlos. Für die folgende Besprechung der Alkaliwirkung auf die Azidosekörper gilt das gleiche.

Die Arbeit, von der nur die beiden erwähnten Abschnitte zur Comatherapie Beziehung haben, liefert dafür keinen brauchbaren Beitrag.

Grafe und Wolf: Beitrag zur Pathologie und Therapie der schwersten Diabetesfälle. D. Arch. f. klin. Med. 107, 1912, S. 201.

In dieser Arbeit von Grafe und Wolf soll die Wirkung einer kombinierten Therapie von Alkali und Alkohol dargelegt werden.

Fall I: Schwerster, sehr rasch verlaufender Diabetes, Entwicklung eines Coma trotz Haferkur, Alkohol und Alkali schon vor dem präcomatösen Stadium. Bei den ersten drohenden Symptomen: sehr viel Alkali und Alkohol. Die objektive Befunde nur ganz ungenügend angegeben sind, kann der Verlauf nicht nachgeprüft werden. Die endgültige Wirkungslosigkeit der Therapie wird durch den letalen Ausgang gezeigt.

Bei Fall II, einem schweren Diabetes, glauben die Verfasser durch Diät (Hafer-, Reis- und Alkoholtage) und durch große Alkaligaben das Auftreten des Coma verhindert zu haben. — Weder klinische noch chemische Befunde sind zum Beweis der Richtigkeit dieser Behauptung angegeben.

Die Arbeit ist für die Beurteilung der Wirkung der Alkali- und Alkoholtherapie im Coma diabeticum ganz wertlos, weil beiden Fällen objektive Befunde fehlen und weil in einem Fall (II) kein Coma vorhanden ist.

Léon Blum: Zur Klinik und Therapie des Coma diabeticum. Berl. Klin. Wschr. 1913, S. 2135.

In dieser Arbeit von Léon Blum wird auch die Alkalitherapie mit großen Dosen und auf allen Applikationswegen als wichtigste Maßnahme der Comabehandlung empfohlen. Die mitgeteilten Fälle sind jedoch wegen mangelhafter Befundangaben, die sich fast nur auf Augendruck und Wasserhaushalt beziehen, zur Beurteilung ungeeignet. Der erste Fall verläuft tödlich, während im zweiten Fall nach 245 g oral gegebenem Alkali eine Besserung der tiefen Atmung statthat. Bei der Dürftigkeit der Befundangabe kann die ursächliche Wirkung des Alkali nicht beurteilt werden. Die Arbeit ist zur Beurteilung der Alkalitherapie bei Coma diabeticum unbrauchbar.

Hanssen (Olav) Riyshospital Kristiania, Prof. Laache: Wirkung großer Dosen von Natrium bicarbonat bei Diabetes mellitus. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 76, 1912. III: Wirkung bei Coma diabeticum, S. 224.

Hanssen prüft die Wirkung der Alkalibehandlung beim Coma diabeticum an 8 Fällen. Als Kriterien dienen die klinischen Befunde: Bewußtseinszustand, Atmung, Puls, Blutdruck. Ferner von den Urinbefunden die Reaktion, die Proben auf Azeton und Azetessigsäure, und in einigen Fällen das Verhalten der Diurese. — Die Behandlung bei 6 Fällen bestand in Alkaliinfusion in Dosen von 51 bis 200 g, in 2 Fällen wurde das Alkali per os gegeben, in einem dieser Fälle wurden Infusionen mit physiologischer NaCl-Lösung gemacht, in vier wurde die Infusionstherapie mit oralen Alkaligaben kombiniert. Alle 8 Fälle starben, jedoch wird für den ersten Fall eine Heilung aus dem ersten Coma angegeben, während er nach zwei Monaten einem zweiten Anfall erlag. Für diesen Fall ebenso wie für den Fall Nr. 2 fehlen in dieser Arbeit genaue Daten, es werden jedoch besonders günstige Umstände dabei angegeben: Präcoma und sofortiger Beginn der Behandlung: 660 g Natriumbicarbonat in 4 Tagen. — Bei den Fällen 3, 7 und 8 wird für die Zeit nach der Alkaliinfusion eine vorübergehende leichte Aufhellung des Sensoriums angegeben. Es kann die Folge des Alkali oder der Flüssigkeitzufuhr allein sein. Im Fall 3 ist daneben noch Fructose gegeben worden. Eine Beurteilung der wirksamen Therapie ist daher nicht möglich. — Bei Fall 4 wird als Folge der ersten Infusion von 64 g Natriumbicarbonat in 1600 ccm „ruhigere Respiration" angegeben. Im Hinblick auf den 4 Stunden nach der Infusion erfolgten Tod ist das Bestehen einer oberflächlichen Atmung wahrscheinlicher, so daß in diesem Fall die zunächst günstig erscheinende Wirkung der Infusion zweifelhaft ist. — Bei Fall 5 und 6 wurde Natriumbicarbonat in Dosen von 240 g bzw. 30 g nur per os gegeben. In beiden Fällen zeigte sich keinerlei verzögernde Wirkung auf den Eintritt der Bewußtlosigkeit und auf den Zeitpunkt des Todes.

Methodisch genügen die angegebenen Fälle, um die Wirkungslosigkeit der Alkalitherapie zu zeigen. Zur Beurteilung einer fraglichen geringfügig bessernden Wirkung in den Fällen 5, 7 und 8, besonders auch zur Klärung der Frage, ob diese Wirkung dem Alkali zuzuschreiben ist, wären genauere Angaben über den chemischen Verlauf erforderlich.

Zu einer positiven Beurteilung der Alkalitherapie kommt man auf Grund dieser Arbeit nicht.

Rolly: Das Wesen und die Behandlung des Coma diabeticum (aus der Leipz. Med. Klinik). Med. Klin. Nr. 15, S. 568, 1913.

Rolly betont in seiner Arbeit besonders die absolut infauste Prognose des ausgebildeten Coma und betrachtet als Hauptzweck der Behandlung, „die Entstehung des Coma zu verhüten oder es zu Anfang mit den energischsten Mitteln zu bekämpfen". Zur Prophylaxe empfiehlt er Alkali in Dosen von 5 bis maximal 50 g Natriumbicarbonat per os, glaubt aber nur eine Aufschiebung, keine Verhinderung des Coma damit erreichen zu können. Außerdem schiebt er Noordensche Hafertage ein. — Bei ausgebrochenem Coma besteht sein Behandlungsschema außerdem aus folgenden Maßnahmen: Aderlaß mit folgenden großen Soda- und NaCl-Infusionen, Exzitantien und Diuretica.

Es sind keine Einzelfälle mitgeteilt, eine Beurteilung der Therapie hinsichtlich Verlauf und etwaiger Verzögerung des Coma ist unmöglich. Der negative Enderfolg ergibt sich aus den statistischen Angaben: Alle 112 Comafälle des Verfassers während 22 Jahren kommen ad exitum.

Wilenko: Zur Alkalitherapie des Diabetes mellitus. Med. Klinik 1914, Bd. I, Nr. 24, S. 1014.

Eine Arbeit von Wilenko befaßt sich mit der Alkalitherapie des azidotischen Diabetikers ohne Berücksichtigung des Coma. Sie könnte vielleicht vom prophylaktischen Standpunkt aus von Bedeutung sein — schon bei geringen Azidoseerscheinungen wird Alkali empfohlen. Da jedoch keine Fälle mitgeteilt sind, ist die Arbeit vollständig wertlos.

Cary: Massive Doses of Alkali in two cases of impending Diabetic Coma. The Journal of the Amer. Med. Assoc., Bd. 76, 1921, S. 1393.

Cary will in seiner Arbeit unter Berufung auf zwei Fälle den Beweis für die günstige Wirkung großer Alkalidosen auf das beginnende Coma erbringen.

Sein Behandlungsprinzip besteht in möglichst rascher Zuführung von Alkali bis zur Erreichung einer Mindest-Alkalireserve von etwa 40 Vol. % und Weiterbehandlung mit kleineren Dosen.

Fall I, ein Präcoma, erhielt 80 g Natr. bicarbonat und 75 g Glukose am 1. Tag. Gesamtmenge Natr. bic. nach

72 Stunden: 350 g. Eine deutliche Besserung aller Befunde nach 50 g Alkali ist vorhanden, doch zeigten Respiration und Puls schon vor Beginn der Therapie eine wenn auch geringfügige Besserung.

Nach Ausschaltung einer spontanen Besserungstendenz bleibt als Ursache das Alkali oder die Glukose. Dies kann nicht einwandfrei geklärt werden, denn bei der deutlichen Besserung aller Werte nach 72 Stunden, wobei zuletzt Alkali allein gegeben wurde, ist es möglich, daß die Glukose den Anstoß zu einer Besserungstendenz gegeben hat. Für diese Möglichkeit könnte die stets saure Urinreaktion sprechen. Der Fall stellt für eine Wirkung der Alkalitherapie wegen Verschleierung durch gleichzeitige Glukosegaben keinen Beweis dar.

Anders bei Fall II, einem Präcoma mit sehr niedriger Alkalireserve und starken klinischen Erscheinungen: Da hier nur Alkali gegeben wurde (240 g Natr. bic. in 43 Stunden), ist, wenn man von einer nicht nachweisbaren Besserungstendenz absieht, keine andere Ursache der Besserung vorhanden. Dieselbe ist durch Befunde von Puls, Respiration und Alkalireserve ausreichend belegt: Ein Fortschreiten der Besserung nach Absetzen der Alkalitherapie kann als Nachwirkung derselben oder, da das Coma nicht ausgebildet war, als spontane Besserungstendenz aufgefaßt werden [1]). Ein unumstößlicher Beweis für die Alkalitherapie ist auch dieser Fall nicht.

Methodisch genügt die Beschreibung der Fälle zur Not, die Angabe von Blutzuckerwerten sowie Blutdruckbefunde fehlen.

Die Arbeit ergibt die Möglichkeit einer Alkaliwirkung im diabetischen Coma, ohne daß sie als Beitrag zur Klärung dieser Frage dienen könnte, um so weniger als der Verfasser selbst die Möglichkeit einer Spontanbesserung niedriger Alkalireserven betont.

U m b e r: Ueber Coma diabeticum bei Schwangeren. D. Med. Wschr. 1920 II, S. 761, Jg. 46.

In einer Arbeit von U m b e r werden 3 Comafälle bei Schwangeren beschrieben. Im 1. Fall mit einer maximalen Azidose von 60 g ß-Oxybuttersäure-Ausscheidung ist keine Therapie angegeben. Bei Fall 2, einer im 7. Monat Graviden, mit 196 mg % Blutzucker und der verhält-

1) Allerdings ist die Möglichkeit einer Spontanbesserung auch bei Präcoma stark umstritten.

nismäßig hohen ß-Oxybuttersäuremenge von 27 g wurden 100 g Natr. bic. gegeben. Die wenigen Angaben bei diesen beiden tödlichen Fällen reichen für eine Beurteilung nicht aus. — Bei Fall 3 wurde im präcomatösen Stadium durch Kaiserschnitt entbunden. Die Comabefunde sind auch hier so dürftig, daß eine Beurteilung der Therapie — 140 g i. v. Alkali + 22,5 g Lävulose — im einzelnen nicht möglich ist. Nach der Darstellung des Verlaufs hat sie den tödlichen Ausgang nicht verzögert.

Die tabellarisch angeführten Coma-Vergleichsfälle enthalten keine Angabe über die Therapie. Die Arbeit ist zur Beurteilung der Coma-Therapie unbrauchbar.

Ehrmann: Ueber cardiovaskuläre Symptome und ihre Therapie bei Coma und Präcoma. Berl. klin. Wschr. 1913, S. 1423.

In einer Arbeit von Ehrmann werden ebenfalls große Dosen von Natr. bic. in oraler Anwendung empfohlen, wobei die vom Verfasser diskutierte Ansicht über den Wirkungsmechanismus des Alkali (vermehrte Säureausschwemmung anstatt Absättigung von Säuren) praktisch unwichtig ist. Die gelegentlich, besonders im Anschluß an die Veröffentlichung Stadelmanns angegebenen schlagartigen Erfolge intravenöser Alkaligaben werden ebenso wie die Alkoholwirkung als kreislaufbedingt angesehen.

Beweisende Fälle für die empfohlene Therapie sind nicht beigebracht, daher ist die Arbeit unbrauchbar. Die angeführten 11 Präcoma-Krankengeschichten sind wertlos, weil therapeutische Angaben fehlen.

Czapski: Beitrag zur Kenntnis und Behandlung des Coma diabeticum. Diss. Berlin 1913.

In seiner Dissertation teilt Czapski seine Beobachtungen an einem alkalibehandelten Präcoma- und Comafall bei dem gleichen Patienten mit.

Die Arbeit ist eingeteilt in einen Bericht über Klinik und Stoffwechsel bei einem Fall von Präcoma und in eine Abhandlung über die Methodik der subkutanen Zufuhr des Natriumbicarbonat gegenüber der bisher üblichen oralen, rektalen und intravenösen Zufuhr.

Die Beschreibung des Falles enthält neben klinischen und chemischen Befunden — RR und BZ ausgenommen — eine genaue Stoffwechselbilanz, woraus zur Beurteilung der

Therapie nur Harnzucker und ausgeschiedenes ß-Oxybuttersäure zu verwerten sind.

Da ein halber Tag nach Beginn des durch die tiefe Atmung angezeigten Präcoma 48 g Natr. bic. i. v. und 60 g per os gegeben wurde, k a n n die klinische Besserung (normale Atmung und freies Sensorium) am nächsten Tag darauf bezogen werden. Ein Beweis dafür ist jedoch wegen der Unmöglichkeit, eine spontane Besserungstendenz des offenbar leichten Falles auszuschließen, nicht zu erbringen.

Eine Wirkung des Alkali auf die Azidose kann nicht anerkannt werden: Die Anfangsmenge der ß-Oxybuttersäure-Ausscheidung ist mit 24,1 g nicht wesentlich höher als die bei dauernden, wenn auch sinkenden oralen Alkaligaben nach 8 Tagen festgestellten Mengen von 18—31 g bei gleichbleibender Azeton- und Azetessigsäurereaktion. Die anfängliche große Ausscheidung bis zu 91 g, die dann ohne äußeren Anlaß — die Hafertage fallen schon in die Periode des Absinkens — auf Werte von 18—31 g fällt, kann durch vorübergehende durch Alkali verursachte Ausschwemmung erklärt werden.

Im zweiten Coma, einem Vollcoma, bei dem gleichen Patienten wurde die gleiche Therapie angewandt: Natr. bic. per os zwischen 60 und 175 g und 40 g s. c., Milch, Rotwein, Hafermehl. — Es bestand eine erst autoptisch festgestellte, durch das chemisch bewiesene Coma verschleierte Meningitis; deshalb ist eine Beurteilung der Therapie in Bezug auf den Ausgang des Falles nicht möglich.

Das bei beginnender Bewußtseinstrübung gegebene Alkali (44 g s. c. + 100 g per os) ist außer auf das klinische Bild auch auf die ausgeschiedene Säuremenge ohne Einfluß. Die Vermehrung der Ausscheidung von 98,4 auf 111,5 g fand bereits vor der Infusion statt. Die nach zwei Tagen wieder eingetretene Verminderung beweist wegen der zu kurzen Vergleichsperiode nichts.

Im letzten Abschnitt untersucht der Verfasser hauptsächlich die lokale Verträglichkeit der subkutanen Alkalizufuhr. — Hinsichtlich der Wirkung des Alkali auf den Verlauf des Coma diabeticum zieht er kein Facit.

Die beiden mitgeteilten Fälle ergeben keine eindeutige Beeinflussung des Coma durch Alkali, weder in Bezug auf das klinische Bild, noch auf die chemischen Befunde.

B. Arbeiten der Insulinperiode.

I. Insulintheraphie kombiniert mit KH-Therapie.

Allen-Sherill: The use of Insulin in Diabetic Treatment. Journ. of Metabolic Reserach, 1922, II. S. 803. Abschnitt: Coma, S. 962.

Die Arbeit von Allen-Sherill ist eine der ersten über die Insulinbehandlung, und die zur Anwendung kommenden Dosen sind verhältnismäßig klein gegenüber den heute in der Coma-Therapie üblichen, einmal wegen des geringeren zur Verfügung stehenden Insulinvorrates und auch aus Scheu vor einer „toxischen" Wirkung des Insulin. Als „heroische" Dosen, wie sie für das Coma gefordert werden, wird eine Anfangsdosis von 25 E i. v. und weitere 25—50 E s. c. mehrmals angesehen, bis zu einer Gesamttagesdosis von durchschnittlich 100 E.

Für das drohende Coma wird Insulin nicht unbedingt für nötig befunden, und Nahrungsentzug, viel Flüssigkeit, Natr. bic. und KH empfohlen. Verfasser spricht sich besonders für KH-Anwendung zum Insulin aus und nennt als Gründe die Hypoglykämiegefahr und die direkte Azidosebekämpfung. Von den klinischen und chemischen Zeichen hält er keines für sich allein für einen unbedingt eindeutigen Maßstab für die Schwere des Coma. Dementsprechend sind die folgenden Fälle sehr ausführlich mit chemischen Befunden belegt, während die klinischen Befunde, insbesondere die Kriterien des Kreislaufs, zu wünschen übrig lassen.

Die Arbeit enthält die Darstellung des Verlaufs von 9 Comafällen, von denen 4 geheilt wurden und 5 ad exitum kamen.

Im Falle 1214 ist wegen des gleichzeitigen Bestehens einer cerebralen Erkrankung — das Coma wurde von epileptiformen Krämpfen eingeleitet — eine Beurteilung erschwert, zudem auch fast keine klinischen Befunde angegeben sind. Das Fehlen von Kreislaufbefunden stört dabei am meisten.

Die ausführlichen chemischen Befunde geben guten Aufschluß über die Wirkung der Therapie. Trotzdem der Fall wegen langdauernder Azidose schon längere Zeit vor Beginn des Präcoma in Beobachtung und Behandlung ist (mit Nahrungsentzug und 2—4 E Insulin), ist diese Zeit doch nicht als Vorbeobachtung geeignet, einmal wegen

ungenügender Konstanz der Werte, dann auch wegen der Gleichzeitigkeit verschiedener Maßnahmen: z. B. das Wiedereinsetzen der Nahrung und Beginn der Insulintherapie mit höheren Dosen. Die Insulindosen sind ziemlich klein und die ungünstige Wirkung der dreitägigen Pause nach den ersten 32 E ist offensichtlich. Nach Fortsetzung der Insulintherapie bei 60 g KH täglich — wobei deren Anwendungsart nicht angegeben ist — ist der Verlauf planmäßig.

Der Fall zeigt sehr prompte Wirkung verhältnismäßig kleiner Insulindosen auf die chemischen Befunde eines Präcoma. Bemerkenswert ist der bei diesem Fall genau parallele Verlauf der Alkalireserve und der Azetonmenge im Urin, während das NH_3 im Urin damit nicht übereinstimmt.

Im Fall 1346 sinkt der BZ bei 335 E Insulin in 24 Stunden von 714 auf 60 mg %, wobei keine hypoglykämischen Symptome angegeben sind. Die Wirkung der geringen Menge Natr. bic. ist nicht zu isolieren. Die kontinuierliche Besserung geht aus den angegebenen Befunden eindeutig hervor. Die nur qualitative Angabe der Azetonwerte ist, wie auch im folgenden Falle, bei gleichzeitiger Bestimmung der Alkalireserve überflüssig zur Beurteilung der Therapie.

Nr. 2249 ist ein geringgradiges Präcoma, das sich nach 100 E mit KH und 15 g Natr. bic., dessen Wirkung nicht zu isolieren ist, in Bezug auf die chemischen Befunde eindeutig bessert. Die klinischen Angaben sind dürftig — es fehlen u. a. Kreislaufbefunde — und nur einmal vorhanden, so daß ihre therapeutische Beeinflussung nicht zu beurteilen ist.

Bei Fall 317, einem Präcoma, mit einem BZ von 548 und einer Alkalireserve von 13,7 Vol. %, das nach 185 E Insulin + 50 g Glukose in ca. einem Tag einwandfrei gebessert wird, fällt die weitere Behandlungsmethode auf. Das gänzliche Aussetzen des Insulins am folgenden Tag, wenn auch mit niedriger Diät zur Toleranzbestimmung, ist sicher ein Fehler, was auch in dem sofortigen Wiederausbruch des Coma zum Ausdruck kommt, das jedoch mit 160 E Insulin + KH in Form von Orangensaft beherrscht wird. Bei dem plötzlichen Insulinentzug und den kurz aufeinanderfolgenden Coma-Anfällen würde das Verhalten des Kreislaufs interessieren, über den alle Angaben fehlen. — Methodisch ist der Fall klar; die Azetonmenge im

Plasma, die während der Besserung des ersten Coma mit der Alkalireserve parallel geht, ist später nicht mehr bestimmt.

Der günstige Erfolg der üblichen Insulintherapie, auch bei einem zweiten, dem ersten in kurzem Abstand folgenden Coma, ist bewiesen. Außerdem ist der Nachteil eines abrupten Insulinentzuges nach gerade überstandenem Coma dargestellt.

Die folgenden 5 Fälle haben tödlichen Ausgang:

Im Falle 1296 ist der Exitus offenbar durch die ungewöhnliche Schwere des Coma — bei einem BZ von 2000 mg % und Alkalireserve von 13,7 Vol. % — und durch die 16stündige Dauer der Bewußtlosigkeit fast unvermeidlich. Denn die Insulindosis von 190 E ist hier ausreichend, was durch den BZ-Abfall von 2000 auf 469 mg % und den Anstieg der Alkalireserve von 13,7 auf 67,2 Vol. % bewiesen ist. Methodische Unklarheiten liegen nicht vor, der Einfluß der gleichzeitigen KH- und Alkaligaben ist nicht zu isolieren. — Das Fehlen von Blutdruckwerten ist für die Beurteilung, ob der Tod vorwiegend kreislaufbedingt war, ein Mangel.

Bei Fall 1302, einem echten Coma, ist sicher die geringe Insulindosis von 68 E schuld an dem tödlichen Ausgang. Der BZ fällt dabei in 5 Stunden von 885 mg % nur auf 750 mg %, während die allerdings nur qualitativ bestimmte Azidose unverändert bleibt. Die Wirkung der am Anfang, vor Beginn der Insulintherapie, gegebenen KH ist mangels eines Kontrollbefundes vor Beginn der Insulinbehandlung nicht zu erkennen. In dem BZ-Abfall von 885—750 ist diese KH-Wirkung mitenthalten. Auch eine Beurteilung der Azidosebeeinflussung durch 10 g Alkali zugleich mit dem KH ist nicht möglich. Bei den klinischen Befunden ist das Fehlen von Kreislaufkriterien bei einem tödlichen Coma ein absoluter Fehler!

Im Falle 1321, einem Coma mit mehrstündiger Bewußtlosigkeit, kann der Exitus als im wesentlichen kreislaufbedingt angesehen werden, da er bei einer Alkalireserve von 50 Vol. % erfolgt. Aus den dürftigen Angaben über die Pulsqualität allein ist es aber nicht zu beweisen, regelmäßige und häufige Befunde wären dazu erforderlich.

Verfasser betont in diesem Fall die Diskrepanz zwischen dem klinischen Bild und den chemischen Befunden. Eine Erklärung dafür könnte die nur während dieser Zeit durchgeführte parenterale, z. T. intravenöse KH-Therapie

von 105 g abgeben. Doch kann diese eventuelle KH-Wirkung nicht einwandfrei bewiesen werden, da die vorherige Insulintherapie nicht zugleich mit der KH-Therapie weitergeführt wurde und so die Wirkung des Insulinentzugs von der KH-Wirkung nicht zu trennen ist.

Wegen des ungünstigen Verlaufes diskutiert der Verfasser eine möglicherweise toxische Insulinwirkung, doch spricht die rapide Verschlechterung am Ende der 20stündigen insulinarmen Periode und die sofortige vorübergehende Besserung auf Insulin dagegen.

Die Kenntnis der Dauer der Bewußtlosigkeit (angeblich „mehrere" Stunden) bis zum Behandlungsbeginn ist neben der weit fortgeschrittenen Stoffwechselstörung für die Beurteilung entscheidend.

Bei dem am Ende der insulinarmen Periode bei 1500 mg % BZ und 29,0 Vol. % Alkalireserve schlechten klinischen Befund ist in dem zeitweisen Aussetzen des Insulin kein Vorteil zu sehen.

Bei Fall 1348, einem Präcoma, fehlt die Angabe des Grundes, warum die Insulinbehandlung erst 8¾ Stunden nach der Aufnahme und 17 Stunden nach Beginn des Präcoma begonnen wurde. Der Kreislauftod ist in diesem Fall zwar wahrscheinlich, aber unbewiesen, da außer einer einmaligen Angabe der Pulsqualität alle Kreislaufbefunde fehlen.

Im Falle 1366 kam das Coma sofort nach Ausbruch der Bewußtlosigkeit und 7 Stunden nach Beginn des Präcoma zur Behandlung. Trotz 200 E Insulin erfolgte der Tod nach 5 Stunden. Ohne jede Angabe über den Zustand des Kreislaufs bzw. angewandte Kreislauftherapie ist eine Beurteilung nicht möglich. Der BZ-Anstieg von 790 auf 1072 mg % erklärt sich aus der wegen mangelnder Kontrollmöglichkeit vorsichtshalber gegebenen hohen KH-Gabe (400 ccm Orangensaft + 60 g Glukose). Die Wirkung von 15 g Alkali ist nicht zu isolieren.

Die Beurteilung der einzelnen Fälle leidet unter der mangelhaften Angabe von Kreislaufbefunden, während die chemischen Befunde sehr ausführlich mitgeteilt sind. Der letale Ausgang bei 5 Fällen ist zu erklären bei Fall 1296 durch ungewöhnliche Schwere, bei Fall 1302 durch zu geringe Insulindosis; bei Fall 1321, 1348 und 1346 muß — wenn auch nur wenig entsprechende Befunde vorhanden sind — Kreislauftod angenommen werden. Die übrigen Fälle wurden durch die kombinierte Insulin-KH-Therapie

günstig beeinflußt. Inwieweit der KH-Zusatz die Insulinwirkung verbessert, ist aus der Arbeit mangels Vergleichsperioden nicht zu erkennen.

Campbell: Ketosis, Acidosis and Coma treated by Insulin. Journ. of. Metabolic Research 1922, Bd. II, S. 605 ff.

Diese Arbeit Campbells stammt aus der ersten Zeit der Insulintherapie und dient vor allem der Befürwortung der kombinierten Insulin-Glukosebehandlung des Coma: 5 Fälle, davon 2 mit günstigem, 3 mit tödlichem Ausgang sind beschrieben.

Ein Fall von bloßer Azidosis, der nur zum Beweis einer Beeinflussung der Alkalireserve durch Alkaligabe angeführt wird, wird hier nicht beurteilt, da eine Uebertragung des hierbei Gefundenen auf das Coma nicht angeht.

Verfasser tritt für große Insulindosen ein in der Annahme, die Ketonkörper-Verbrennung direkt beeinflussen zu können. Außerdem verficht er hohe KH-Gaben zur Vermeidung der Hypoglykämiegefahr und zur Anregung der Säureverbrennung. — Alkali, für dessen Beurteilung lediglich ein unbeweisender Azidosefall zur Verfügung steht, hält der Verfasser für die Fälle angezeigt, bei denen trotz Verschwindens der Blut-Ketokörper eine niedrige Alkalireserve zurückbleibt. Doch wurde bei den drei hierfür in Frage kommenden Fällen kein Alkali gegeben.

Im Fall 7 bestand seit 5 Tagen eine schwere Azidose und 1 Tag vor Beginn der Therapie deutliches Präcoma, das am ersten Tag mit 160 E Insulin i. v. + 200 g Glukose behandelt wurde.

Nach der ersten Dosis von 40 E i. v. + 100 g Glukose erfolgt keine klinische, aber eine mäßige chemische Besserung: Der BZ sinkt von 431—395 mg %, Alkalireserve steigt von 16,6—20,4 Vol. % bei entsprechend fallendem Blutazeton. Auch bei der folgenden Dosis von 120 E + 100 g Glukose beschränkt sich die weitere Besserung nur auf die Azidosewerte (Alkalireserve von 34,7 Vol. %, Blutazeton 55 mg %). Erst nach weiteren 12 Stunden unter Fortsetzung der Insulintherapie ohne Glukose tritt klinische Besserung ein. Bei der letzten klinischen Angabe („gutes Befinden") mit einer Alkalireserve von 49,4 fehlt die Angabe des BZ, die hier wegen des Weglassens der Glukose wichtig gewesen wäre. — Sonst ist der Fall me-

thodisch einwandfrei und zeigt prompte Wirkung einer intravenösen Insulin-Glukosetherapie auf die chemischen und eine etwas verzögerte Wirkung auf die klinischen Befunde.

Fall 8 ist ein offenbar durch Otitis media ausgelöstes Präcoma, das eine vortherapeutische Beobachtungszeit aufweist. Sie kommt jedoch nicht als richtige Vorbeobachtungsperiode in Betracht, da keine Konstanz der Werte vorhanden ist: unmittelbar vor Beginn der Therapie fällt die Alkalireserve von 26,4—17,9 zugleich mit einem Anstieg des BZ. Nach insgesamt 140 E Insulin s. c. und 156 g Glukose in 24 Stunden wird klinische Besserung konstatiert mit Erhöhung der Alkalireserve auf 57,5, Verschwinden der Blut- und Harnketone bei wegen der KH-Gabe hochbleibendem BZ. — Der Fall zeigt eine erfolgreiche subkutane Insulintherapie mit KH-Zusatz bei Präcoma, bei dem, nach der vortherapeutischen Beobachtungsperiode, die früher üblichen Methoden (Hungern, viel Flüssigkeit) versagt haben.

Bei Fall 9, einem mit Nephritis und mäßiger Herzinsuffizienz komplizierten Coma bei schon 60 Std. bestehendem „comatösen Zustand" ist die ungenügende Angabe von Kreislaufbefunden ein Mangel.

Nach 180 E Insulin + 115 g i. v. Glukose in 11 Stunden erfolgt trotz Anstieg der Alkalireserve von 33 auf 55 Vol. % mit entsprechendem Abfall des Blutazeton keine klinische Besserung. Der geringe BZ-Abfall könnte von der Glukose beeinflußt sein. Es erfolgt dann nach dem Höchststand von 55 Vol. % in 1½ Stunde ein Abfall der Alkalireserve auf 31,4 Vol. % nach einigen Insulingaben ohne Glukose bei fallendem BZ, während nach weiteren 40 E mit 50 g i. v. Glukose wieder ein Anstieg erreicht wird. Da jedoch während des Aussetzens der intravenösen Glukosetherapie Glukose per os gegeben wurde (in unbekannter Menge), ist diese Abhängigkeit der Alkalireserve von der Zufuhr von Traubenzucker nicht klar zu beweisen. — Der nach 38 Stunden trotz chemischer Heilung des Coma erfolgende Exitus wird durch die autoptisch klargestellten Komplikationen genügend erklärt. Die geringen Azetonbefunde im Urin bei stark positivem Befund im Plasma und in der Oligurie manifestieren die Niereninsuffizienz. Bei Besserung der eigentlichen Comabefunde durch die kombinierte Insulin-Glukose-Therapie

wird der durch komplizierende Erkrankungen bestimmte tödliche Verlauf nicht beeinflußt.

Fall 10 zeigt ein gegen Insulin-Glukose-Therapie refraktäres Coma, dessen schlechte Beeinflußbarkeit durch das Vorhandensein einer komplizierenden Influenza-Pneumonie und einer Nephrose erklärt ist. Bei einer vom Coma-Standpunkt aus günstigen Prognose — die Bewußtlosigkeit besteht erst zwei Stunden — erfolgt der Tod 6½ Stunden nach Beginn der Therapie an einer durch genügend Blutdruckwerte belegten Kreislaufschwäche.

Bei 150 E Insulin während 1¼ Stunde steigt der BZ wohl infolge der 250 g Glukose von 591 auf 1000 mg %. Die Alkalireserve bleibt konstant auf nur 9 Vol. %, während das Blutazeton von 91 auf 47 mg % sinkt. Die Wirkung einer terminalen großen Glukosegabe ist mangels Befunden nicht zu beurteilen.

In diesem Fall, der methodisch genügt, muß der Kreislauftod auf das sehr schwere Coma zurückgeführt werden, während die Komplikationen an der Unbeeinflußbarkeit durch die Therapie Anteil haben dürften.

Fall 11, dessen Ausgang vom Verfasser als ein vor der Insulinzeit unbekanntes Endstadium einer Ketonvergiftung betrachtet wird, ist ein Coma mit nicht übermäßig lange vor der Therapie eingetretener Bewußtlosigkeit. Der Kreislauftod, bewiesen durch die reichlich angegebenen Blutdruckwerte, ist unzweifelhaft. Nach 160 E Insulin + 100 g i. v. Glukose wird trotz unveränderter BZ-, Alkalireserve- und Blutazetonwerte nach 2 Stunden eine klinische Besserung angegeben, vom Verfasser als „passives Bewußtsein" bezeichnet. Die Gesamtmenge Insulin von 820 E in 33 Stunden — 540 E in 24 Stunden — und von 175 g intravenöser Glukose brachten keine Veränderung des BZ und eine Steigerung der Alkalireserve von 12,8 auf nur 25 Vol. % zustande, während auch hier das Blutazeton (von 123 mg %) auf 0 fiel, ebenso wie die Azidosewerte im Urin. Der bis zum Exitus nach weiteren 9 Stunden erfolgte BZ-Abfall auf 156 mg % ist merkwürdig, da er auf nur 40 E Insulin hin erfolgte, während vorher bei größeren Dosen allerdings z. T. mit Glukose ein Wert von 540 nicht unterschritten wurde.

In diesem Falle wird mit Insulin-Glukosetherapie außer einer vorübergehenden geringen klinischen Besserung kein Erfolg erzielt.

Zusammenfassung:

Der Erfolg der Insulin-Glukose-Therapie bei den beiden geheilten Fällen wird bestätigt, ohne daß eine isolierte Beurteilung des Glukosezusatzes möglich ist, da Vergleichsperoden fehlen.

Für die beiden tödlichen Fälle Nr. 9 und 10 ist die Ansicht des Verfassers, daß die Komplikationen als Todesursache genügen, richtig mit der Einschränkung, daß im Fall 10 auch das Coma allein wahrscheinlich zum Tod geführt hätte. Für diesen Fall gilt die Behauptung des Verfassers, daß das Insulin die Ketokörper gesenkt habe mit der Einschränkung, daß die Alkalireserve ganz unbeeinflußt geblieben ist.

Die Arbeit ist als Beitrag zur Coma-Therapie brauchbar.

Max Simon: Insulinwirkung bei Coma diabeticum eines 2¾-jährigen Kindes. D. Med. Wsch. Bd. 49, II, 1923, S. 1144

Die Arbeit enthält die Beschreibung eines diabetischen Coma bei einem 2 Jahre 8 Monate alten Kind, wobei der Verfasser zu dem Schluß kommt, daß die Insulindosierung bei kindlichem Coma ganz individuell zu handhaben sei.

Die gegebenen Insulinmengen bei diesem noch anrufbaren Fall, der daher noch als Präcoma bezeichnet werden muß, sind 20 E für die ersten 24 Stunden und 5, 2,5, 10 und 5 E für die folgenden Tage. Da sofort am ersten Tag auch noch 40 g Rohrzucker und 10 g Alkali gegeben wurden, ist dieser klinisch und chemisch ausreichend belegte Fall für die Frage der Wirkung zusätzlicher Zuckergaben mangels Vergleichsperiode nicht zu brauchen. Die Wirkung der nur am Anfang gegebenen 10 g Alkali wird von der Insulintherapie überdeckt. Die wiederkehrende klinische Verschlechterung mit BZ-Anstieg etwa 17 Stunden nach Beginn der Therapie ist, wie die sofortige Besserung nach weiteren 10 E beweist, auf die zu geringen anfänglichen Insulindosen zu beziehen (in 17 h 10 E!); ein Anstieg des Harnazeton ist, da nur ein Anfangswert von 1,39 mg % angegeben, aus dem erst nach 17 Stunden mit 118 mg % gemessenen Wert während der Verschlechterung nicht zu ersehen. Zu einem Urteil über das Verhalten des HZ, der in % angegeben ist, fehlt die Angabe der zugehörigen Urinmenge.

Die Beschreibung dieses Falles aus der ersten Zeit der Insulintherapie ergibt die Notwendigkeit der Anwendung größerer Anfangsdosen als üblich, auch beim kindlichen Coma.

Zur Frage der zusätzlichen KH-Behandlung liefert die Arbeit keinen Beitrag, da wegen des sofortigen Beginns der kombinierten Therapie eine Vergleichsperiode fehlt. Auch die gleichzeitige Alkaligabe verhindert die Beurteilungsmöglichkeit.

Lang und Mehler: Ueber einen Fall von Coma diabeticum (Zbl. f. inn. Med. 1925, Bd. 46,2, S. 786).

Die Arbeit von Lang und Mehler bezweckt hauptsächlich die Darstellung einer nach Coma sonst seltenen guten Toleranzsteigerung. Für die Erfolgsbeurteilung der Comatherapie sind die angebebenen Befunde gering: Schweres, seit 24 Stunden voll ausgebildetes Coma. Therapie: 480 E Insulin in 24 Stunden, 28 g Glukose, davon 8 g i. v. Glukosetropfklysma in unbestimmter Dosierung. Chemische und klinische Befunde sind nur je einmal vor Beginn der Therapie und nach Besserung des Coma angegeben. Die Beurteilungsmöglichkeit beschränkt sich daher auf den Enderfolg. Da keine Vergleichsperiode mit alleiniger Insulintherapie vorhanden ist, kann die Wirkung der zusätzlichen Glukosetherapie nicht beurteilt werden.

Waters und Ruby: Diabetic Coma complicated by tuberculous Pneumothorax. Journ. of Metabolic Research Vol. 5, S. 107, 1924.

Ein Fall von schwerem Coma ist beschrieben, das mit Spontanpneumothorax und Atelektase der linken Lunge kompliziert ist. Diese Komplikation wird als mitauslösende Ursache des Coma angesehen, dessen Besserung mit hohen Insulindosen gelingt: 450 E am 1. Tag, 100, 50 und 30 E an den folgenden Tagen. Die übrige Behandlung bestand in Flüssigkeit per os, rektum und als s. c. Infusion mit Zusatz von Natr. bic. und Glukose über 6 Ltr. Flüssigkeit in den ersten 24 Stunden.

Eine isolierte Beurteilung dieser zusätzlichen Therapie ist wegen des Zusammenfallens mit großen Insulingaben nicht möglich. — Zur Gesamtbeurteilung stehen zur Verfügung das allgemeine klinische Bild — die klinischen Einzelbefunde sind nur einmal vor Therapiebeginn vor-

handen — und die Urinbefunde. Der Anfangs-BZ von 411 mg % ist, da Vergleichswerte fehlen, nicht zu brauchen. Die Angaben über das Verhalten des Urinazeton sind ganz allgemein gehalten, Werte der Blutazidose sind nicht vorhanden.

Es wird auf die Besonderheiten dieses Falles aufmerksam gemacht: 1. Die wahrscheinliche (allerdings nicht bewiesene) Auslösung durch den Spontanpneumothorax und dessen (durch die Koinzidenz bewiesene) Besserung nach der Comatherapie; 2. die große nötige 24 Stunden-Menge Insulin zur Kennzeichnung der Schwere des Falles und die Besserung der Toleranz.

Für die Coma-Therapie bringt die zu wenig mit Einzelwerten belegte Arbeit keine neuen Gesichtspunkte.

Theod. Weiß (Stadtkrankenhaus Dresden-Johannstadt, Prof. Rostosky): Coma diabeticum und Insulin. D. Arch. f. klin. Med. 1927, 156, S. 226.

Diese Arbeit von Weiß enthält zunächst statistische Angaben über die Ergebnisse der Coma-Therapie in der Vorinsulinperiode, d. h. in den Jahren 1910 bis 1922 und in der Insulinperiode von 1923 bis 1927 (Stadtkrankenhaus Dresden). In der Vorinsulinzeit sind alle 38 Comafälle gestorben. Von den 23 insulinbehandelten echten Comafällen sind 17 gestorben (= 74 %) und 6 wurden gerettet (= 26 %. Die 15 Fälle von Präcoma in dieser Zeit wurden alle gerettet.

Infolge der Unterteilung der insulinbehandelten Fälle in Coma und Präcoma gibt die Statistik ein richtiges Bild des therapeutischen Ergebnisses. Das Fehlen dieser Unterteilung während der Vorinsulinperiode ist wegen der 100% Mortalität gleichgültig. Das im Gegensatz zu anderen Autoren ungünstige Ergebnis wird, abgesehen von der Absonderung der Präcomafälle, auf einen durchschnittlichen sehr späten, nicht in die ersten 6 Stunden fallenden Behandlungsbeginn zurückgeführt.

Aus der dann folgenden Statistik ergibt sich ein Urteil über alle Umstände, die für die Prognose des Coma diabeticum von Bedeutung sind. Folgende Gesichtspunkte sind dabei berücksichtigt:

1. Die längste, kürzeste und mittlere Zeit vom Beginn des Präcoma bis zum Beginn der Therapie;
2. Die längste, kürzeste und mittlere Dauer der Bewußtlosigkeit;

3. Die größte, kleinste und mittlere Insulindosis während der ersten 24 Stunden;
4. Die Anwendung bzw. Nichtanwendung von intravenösen NaCl- oder Caloroseinfusionen;
5. Die Urinmenge unter Weglassung von drei gesondert behandelten Fällen von postcomatöser Anurie.

Die Ergebnisse aus dieser Statistik sind, da alle für die Prognose des Coma wichtigen Punkte berücksichtigt sind, fast uneingeschränkt richtig. Nur bei Punkt 4 wäre eine gesonderte Aufführung der Fälle mit bloßer NaCl-Zufuhr und der mit Calorosezufuhr zur Klärung der spezifischen Zuckerwirkung wünschenswert gewesen.

Eine Zusammenfassung des Ergebnisses ergibt den wesentlichen Einfluß der Dauer der Bewußtlosigkeit auf die Prognose, während die Dauer des Präcoma weniger wichtig erscheint. Es ergibt sich nicht die Notwendigkeit extrem hoher Insulindosen, was jedoch bei der verhältnismäßig geringen Anzahl der Fälle nicht verallgemeinert werden kann.

Bezüglich der intravenösen Flüssigkeitsinfusionen wird der Caloroseverbrennung eine günstigere antiketogene Wirkung zugeschrieben als der alleinigen BZ-Verbrennung, während über die physiologischen NaCl-Infusionen nicht geurteilt wird.

Der folgende Fall dient als Beweis für die Wirkungslosigkeit der Alkalitherapie, die jedoch — es handelt sich um eine Dosis von 18 g i. v. vor Beginn der Insulintherapie — vom Verfasser ohne genaue Angaben nur festgestellt wird.

Nach Ansicht des Verfassers kommt bei diesem Fall einer Calorosegabe von 50 g i. v. die eigentlich bessernde Wirkung zu, während vorher gegebene 165 E Insulin mehr zur Einleitung der Besserung dienten. Dies ist jedoch nicht bewiesen, da aus dem durch Insulin hervorgerufenen BZ-Sturz auf eine bald folgende klinische Besserung geschlossen werden kann, deren zeitlicher Zusammenfall mit der Caloroseinjektion daher zufällig sein kann. Nur öftere Angaben von Azidose- und BZ-Werten auch nach der Calorosezufuhr könnten den tatsächlichen Verlauf der Kurve zeigen.

Drei Fälle, die nach normaler Besserung des echten diabetischen Coma unter urämischen Erscheinungen ad exitum kamen, veranlassen den Verfasser zur Untersuchung der Frage, ob an dieser Nierenschädigung die Coma-

therapie Schuld trage: Für Insulin und die Calorose könne es erfahrungsgemäß abgelehnt werden und die Ursache müsse in der Ueberbelastung der Niere bei der Zucker-, Azeton- und H_2O-Ausscheidung gesehen werden. Aus den drei angegebenen Fällen läßt sich weder im Insulin noch in der Calorose-Anwendung die Ursache der folgenden Urämie sehen. Im ersten Fall, der wegen der Gleichartigkeit der drei Fälle allein als Beispiel gelten soll, ist die Besserung des diabetischen Coma nach 235 E Insulin + 100 g Calorose am ersten Tag und nach weiteren 100 E + 50 g Calorose am 2. Tag — immer zusammen mit großen Flüssigkeitsmengen — auf Grund der klinischen und chemischen Befunde klargestellt. Die folgende Verschlechterung berechtigt den Verfasser bei veränderten klinischen Befunden sowie auf Grund der Harn- und Rest-N-Werte zu der Annahme eines urämischen Coma.

Zusammenfassung:

Der statistische Teil ist ein nur kleiner Beitrag zur Beurteilung der Coma-Prognose, während durch die folgenden Fälle die Ansichten des Verfassers über die Wirkung der Calorose-Therapie nicht bewiesen sind. Die drei Fälle mit folgender Urämie geben über die Entstehung derselben keinen Aufschluß und bestätigen nur die Heilung des diabetischen Coma mit Insulin-Calorosetherapie.

J o h n: Coma Diabeticum. Journ. of the American Med. Ass., Bd. 93, 1929, S. 425—430.

Verfasser verfügt über ein Material von 103 Comafällen bei 2572 Diabetikern; davon wurden 71 Comafälle vom Verfasser selbst behandelt, von denen 13 ad exitum kamen, während von den 32 auswärts behandelten Fällen 28 tödlich endeten. — Von den 13 Todesfällen des Verfassers starben 4 am Coma, während 9 Todesfälle andere Ursachen hatten.

Auf Grund dieses Materials gibt der Verfasser folgenden Behandlungsplan bekannt: Nach Sicherung der Diagnose (Whisky in Zuckerwasser oder Orangensaft) 40 E Insulin i. v. und nach BZ-, Azetonproben und Bestimmung der Alkalireserve 25 g Dextrose i. v. und weitere 50-100 E Insulin. In der Zwischenzeit Klystiere, Wärme, bei Erbrechen Magenausheberung, wenn nötig Hypodermoklysis, subkutane Kochsalzinfusion. Spätere Insulindosen i. v. oder s. c. richten sich in Höhe und Zwischenräumen nach dem Ausfall der chemischen Befunde.

Es werden im allgemeinen große Insulinmengen verlangt, da ein Coma zur Erreichung desselben Effektes gegenüber einem unkomplizierten Diabetes einer weit größeren Insulinmenge bedarf, was durch die folgende Beschreibung eines Falles einwandfrei gezeigt wird. Zur Illustration der verschieden großen nötigen Insulinmengen im Coma dient der Fall eines 2jährigen Kindes, bei welchem mit 125 E in 9 Stunden normale Blutwerte erreicht wurden, während im folgenden Fall einer comatösen 45jährigen Frau 650 E innerhalb 12 Stunden zur Erzielung eines BZ-Wertes von 100 mg % (Anfangswert 894 mg %) und einer Alkalireserve von etwa 45 Vol.% (Anfangswert 10,9 Vol.%) benötigt wurden. Unklar bleibt, ob bei dem Kind eine dem Behandlungsplan nach wahrscheinliche Glukose-Infusion gemacht wurde, die im Gegensatz zum Fall Tab. 3 in der Kurve nicht vermerkt ist. Im positiven Falle kommt die Notwendigkeit verhältnismäßig großer Insulinmengen im Coma bzw. die Verschiedenheit der nötigen Dosen in den beigebrachten Fällen klar zur Geltung.

In Tab. 4 wird das täglich wechselnde Insulinbedürfnis bei einem einzigen Comafall gezeigt, wobei jedoch vom 5. Tag ab mit der wahrscheinlichen Besserung des Zustandes auch die fallenden Insulindosen erklärt sind. Ein wechselndes Insulinbedürfnis während des Coma wäre also nur für die ersten 4 Tage anzuerkennen.

Der Dextroseanwendung kommen nach dem Verfasser folgende Wirkungen zu: Flüssigkeitsanreicherung der Gewebe, Diurese, Verstärkung der Oxydation und dadurch Herabsetzung der Azidose. Die Dosierung richtet sich nach der gegebenen Insulinmenge, der stetige BZ-Abfall und die Besserung der Azidosewerte bei allen Fällen — alle erhielten Dextrose — sprechen gegen eine schädigende Wirkung derselben.

Alkali wird vom Verfasser abgelehnt, für seine Unbrauchbarkeit wird ein Experiment von Goldblatt angeführt, dem jedoch als Einzelfall kein beweisender Wert zugeschrieben werden kann (Goldblatt: S. H. Maclean: Modern Methods in the Diagnosis and Treatment of Diabetes and Glycosuria, London 1927, S. 201).

Wegen der großen Zahl der behandelten und der genauen und kurvenmäßig belegten Darstellung der veröffentlichten Fälle stellt die Arbeit für die Comatherapie einen wertvollen Beitrag dar.

Klemperer: Praktisches über Leistungen und Grenzen der Insulintherapie des Diabetes. Ther. d. Gegenwart 1926, S. 49 (Abt. Coma, S. 51 ff.).

In der Arbeit von Klemperer werden zunächst die Erfolge und Mißerfolge der Comatherapie des Verfassers erwähnt: 13 Fälle von geheiltem Coma, 120 Fälle von verhütetem Coma, 8 Todesfälle, von denen 5 mit BZ-Werten über 450 mg % im Vollcoma erst zur Behandlung kamen; 1 Fall von postcomatösem Kreislauftod (von Beck veröffentlicht!). Die beiden restlichen Fälle, die trotz rechtzeitiger Behandlung gestorben sind, werden beschrieben. Bei Fall 1, einem Kind, dessen Coma sich nach einem erst 10—11 Wochen bestehenden und gut beherrschten Diabetes plötzlich entwickelte, wurden 340 E Insulin + 300 g TZ in kurzer Zeit gegeben. Eine Beurteilung der Wirkung dieser Therapie ist unmöglich, da außer eines einmaligen BZ-Befundes von nur 103 mg % und eines Urin-NH_3-Wertes keine Werte vorliegen. Nach diesen Angaben käme möglicherweise eine hypoglykämische Todesursache in Frage. — Auch bei Fall 2 handelt es sich um ein Coma, das bei Fehlen von chemischen Befunden auf Grund der klinischen Angaben und der Anamnese sichergestellt ist.

Für die Beurteilung der Wirkung der Therapie — insgesamt 480 E Insulin und 50 g TZ — fehlen chemische Anfangsbefunde. Der erste BZ-Befund von 98 mg % ist angegeben, nachdem schon 140 E Insulin verabreicht worden waren. Die Klinischen Angaben dieser Zeit, besonders die Angabe der flachen Atmung könnten zusammen mit dem BZ-Befund einen Verdacht auf Hypoglykämie erwecken. Da kein Harnazeton vorhanden ist, wären Azidosebestimmungen im Blut nötig gewesen. Eine Beurteilung der Therapie nur auf Grund der BZ-Werte und allgemein gehaltener klinischer Befunde ist nicht möglich. Das Fehlen von Kreislaufbefunden ist hierbei zu beanstanden.

Die Arbeit bekräftigt im statistischen Teil den Wert des Insulins in der Comatherapie, während die beiden beschriebenen Fälle eine Beurteilung der Insulin- und TZ-Wirkung im einzelnen wegen methodischer Unzulänglichkeit nicht gestatten.

Joslin, Root, White, Curtis, Adams: Diabetic Coma. The Medical Olinics of North America, Vol. 13,1; July 1929, S. 11.

Die Verfasser verfügen über ein Material von insgesamt 105 Comafällen, wovon 52 Fälle schon früher veröffentlicht wurden. Die 105 betreffen 90 Patienten: von den insgesamt nur 14 Todesfällen sind 12 auf Komplikationen zurückzuführen, die in 7 Fällen nach überstandenem Coma und in 5 Fällen während des Coma den Tod herbeiführten. Hierunter fallen zwei Todesfälle, die neben den bestehenden Komplikationen (Syphilis und Kreislaufschwäche) auch auf damals (1923) ungenügende Behandlung zurückgeführt werden: Bei Fall 6983, mit 1040 mg % BZ und 10 Vol. % Akalireserve, kann bei nur einmaliger Befundangabe die Wirkung der 400 E Insulin nicht beurteilt werden. Fall 7152 erhielt 736 E Insulin, 30 g Alkali (zu Beginn der Insulinzeit!) und eine Bluttransfusion, wobei eine isolierte Beurteilung dieser Maßnahmen nicht möglich ist und nur eine Besserung der chemischen Befunde vor dem Exitus konstatiert werden kann. Von den 7 durch Komplikationen verursachten Todesfällen nach gebessertem Coma werden 4 für unvermeidlich gehalten, während für 3 Fälle bei besserer und früherer Behandlung eine Heilungsmöglichkeit bestanden hätte: Diese Ansicht ist nachträglich nur auf Grund der wenigen Befundangaben nicht zu beurteilen.

Eine Beschreibung der beiden Todesfälle mit unkompliziertem Coma zu Beginn der Insulinära ist in einer früheren Arbeit enthalten.

Die Mortalität des Coma betrug in des Verfassers

1. Serie bei 24 Fällen 21 %
2. Serie bei 28 Fällen 14 %
3. (letzten) 53 Fällen 9 %,

wobei die prozentuale Angabe wegen der geringen Zahl unstatthaft ist.

Zur Erklärung dieser statistischen Besserung werden als Gründe angegeben: geringere Anzahl von hoffnungslosen Fällen, mehr Erfahrung bei Aerzten und Patienten und die bis ins kleinste organisierten und erprobten Behandlungsmethoden: außer der üblichen subkutanen und nach Bedarf intravenösen Insulintherapie kommen Klystiere, Magenausheberung, äußere Wärme, Kochsalzinfusionen und Analeptika zur Anwendung. KH nur in beschränkter Menge gewöhnlich per os in heißen Getränken. Auf Alkali wird ganz verzichtet und gerade die Berechtigung dieser Handlungsweise soll durch die vorliegende Arbeit gezeigt werden.

In dieser Statistik ist leider eine Unterteilung in Coma- und Präcomafälle nicht durchgeführt. Um die Wichtigkeit dieser Maßnahme zu zeigen, wird an Hand der Tabelle eine nachträgliche Einteilung versucht, wobei jedoch wegen der mangelhaften klinischen Angaben nur der Bewußtseinszustand als Kriterium dienen kann. Rechnet man die mit „inconscious", „irresponsive" und „stupurous" bezeichneten Fälle als Vollcoma und alle übrigen („responsive", „drowsy", „conscious") als Präcoma, so ergeben sich für die 53 Fälle der letzten Serie 20 Fälle von echtem Coma und 33 Präcomafälle. Dabei beträgt der Durchschnittsblutzucker der Comafälle 721 mg % mit einem Maximum von 1620 und einem Minimum von 340 mg %. Entsprechende Werte der Alkalireserve sind: Durchschnitt 11,4 Vol. % bei minimal 6 und maximal 17 Vol. %. 12 Fälle von Präcoma im obigen Sinn zeigen BZ-Werte über 500 mg %, 20 Fälle eine Alkalireserve unter 15 Vol. %, während andererseits 5 Vollcomafälle BZ-Werte unter 500 mg % und 2 Fälle eine Alkalireserve über 15 Vol. % aufweisen. — Ein Fall mit extrem hohem BZ und niedrigster Alkalireserve (920 mg % bzw. 8 Vol. %) kann auf Grund der Bewußtseinsbefunde nur als Präcoma bezeichnet werden.

Es ergibt sich, da die entscheidende Bedeutung des Bewußtseinszustandes für die Prognose feststeht, die Unmöglichkeit der Prognosestellung allein nach den chemischen Befunden, was mit der Ansicht des Verfassers übereinstimmt. Er macht die Prognose von bestehenden Komplikationen und vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns abhängig, läßt allerdings den Bewußtseinszustand außer acht.

Die drei Todesfälle im Coma und ein nach überstandenem Coma ebenfalls an Komplikationen gestorbener Fall sind Vollcomafälle, und nur ein postcomatöser Exitus gehört in die Präcomareihe. Auch diese Tatsache erhärtet die Bedeutung des Bewußtseinszustandes für die Prognose.

Bei zwei Fällen mit folgendem Kreislauftod ist das refraktäre Verhalten gegen jede Therapie angegeben, die Angaben sind eindeutig. Es folgt die gesonderte Beschreibung von 3 Fällen, von denen der Verlauf des ersten außer dem extrem hohen Anfangsblutzucker von 1620 mg % keine Besonderheit aufweist, mit anfangs 225 E Insulin und nach 8 Stunden beginnenden Kohlehydrate per os wird eine eindeutige Besserung erzielt.

Der zweite Fall aus der Vorinsulinzeit ist nur zur Klärung der Differentialdiagnose zwischen Coma und Appendicitis angegeben.

Der dritte Fall soll, trotz der besseren Prognose in der Jugend, einen guten Ausgang bei einer 70jährigen Frau zeigen: bei tiefem Coma, 740 mg % Blutzucker und 6 Vol. % Alkalireserve, wird mit 310 E Insulin, NaCl-Infusion, Analepticis und wenig Kohlehydrate per os nach 11 Stunden eine Blutzuckersenkung auf 110 mg % mit klinischer Besserung erreicht. Die Alkalireserve ist nach einem Anstieg auf 10 Vol. % nicht mehr bestimmt.

Die Beurteilung der Arbeit leidet an dem Fehlen von Vergleichsgrundlagen. Die Arbeit wäre ein wesentlich wertvollerer Beitrag zur Comatherapie, wenn die Verfasser ihre früheren, mit Alkali erzielten Behandlungsresultate zum Vergleich gestellt hätten, anstatt nur aus den jetzigen günstigen Ergebnissen dessen Entbehrlichkeit zu folgern. Eine Erschwerung der Beurteilung ist weiter das Fehlen von klinischen Verlaufsbefunden, die nur in einigen Fällen mit Bezug auf Kreislauf und Nierenkomplikationen angegeben sind.

Die in der Tabelle zusammengestellten, nur mit den nötigsten Befunden belegten Fälle eignen sich nicht zur Einzelburteilung. Lediglich der geringe Letalitätsgrad (auch die Dauer des Coma ist im Einzelfall nicht ersichtlich) bei der verhältnismäßig großen Serie von Fällen [2]) spricht für die Zweckmäßigkeit der von den Verfassern angegebenen Therapie, die den Verzicht auf Alkali ja zum Hauptgrundsatz hat. Unter dieser einschränkenden Betrachtungsweise kann der Zweck der Arbeit, die den Verzicht auf Alkali ja zum Hauptgrundsatz hat, als erfüllt angesehen werden.

Gray und Sansum: Diabetic Coma with marked Hyperglycemia and Recovery. Journ. of the American Med. Association. Bd. 97, 1911, S. 230.

Die Arbeit beweist an Hand eines Falles, daß ein Coma auch bei extrem hohen Blutzuckerwerten durch Anwendung großer Insulindosen gebessert werden kann.

Nach acht Stunden waren 560 E Insulin (120 i. v.), 1000 ccm phosiol. NaCl-Lösung subkutan und eine unbestimmte Menge 5 % Traubenzuckerlösung i. v. und rektal

2) Leider sind dabei auch die Fälle von Präcoma eingerechnet!

gegeben. Angesichts des hohen Anfangsblutzuckers von 900—1000 vermißt man zu diesem Zeitpunkt eine Kontrollbestimmung, die Wirkung der Therapie drückt sich klinisch in Besserung des Bewußtseinszustandes aus, ohne nähere Angaben von Kreislauf- und Respirationsbefunden, die nur am Anfang gegeben sind. Dasselbe gilt von den Azetonbefunden; das einzig brauchbare Kriterium für den Verlauf ist der Blutzucker, der jedoch auch zu wenig oft bestimmt ist. Eine einzige Alkalireserve acht Tage nach der Aufnahme ist für die Beurteilung der Therapie mangels Vergleichsbefunden wertlos.

Lediglich die Senkung des hohen Blutzuckers wird bewiesen, während die Wirkung der Therapie auf die Azidose und auch auf das klinische Bild infolge der methodischen Unzulänglichkeit unklar bleibt. Die Arbeit ist für die Beurteilung der Comatherapie wertlos.

Peipers: Kreislaufschwäche im Coma diabeticum. D. Med. Wschr. Bd. 57 II, 1931, S. 1499.

Es wird ein Fall von plötzlichem Kreislaufkollaps bei Coma diabeticum beschrieben, der unter wechselseitiger Beeinflussung von Kreislauf und Atemstörung schnell zum Tode führte. Mit Herzmitteln, vor allem jedoch mit Adrenalin, wurde eine vorübergehende Besserung der Pulsqualität erreicht, während die als Folge einer Hirn- und damit Atemzentrumsanämie erklärte schnarchende Atmung auf kein Mittel incl. Lobelin reagierte.

Verfasser betont, daß das Coma vor Eintreten dieser Kreislaufschwäche, deren unmittelbare Ursache eine anstrengende Defäkation war, schon gebessert war. Die klinische Besserung beweist das Verschwinden von Bewußtlosigkeit und tiefer Atmung, eine Besserung der chemischen Befunde ist jedoch nicht bewiesen. Der Blutzucker, dessen überhaupt höchster Wert 600 mg % betrug, steht noch auf 550 mg %, Azeton und Azetessigsäure sind noch vorhanden, der Harnzuckerwert von 3,4 % ist unverwertbar, da der Anfangswert nicht zahlenmäßig angegeben ist. Die angewandte Insulintherapie mit Traubenzucker ist nicht zu beurteilen, da keine Dosen angegeben sind.

Auf die als einzige angegebenene Anfangsdosis von 50 E bei 450 mg % Blutzucker folgt wohl infolge ungenügender Resorption des gleichzeitig oral gegebenen Traubenzuckers eine nur mit klinischen Befunden belegte Hypoglykämie. Hier wäre ein Blutzuckerbefund wichtig ge-

wesen zur Beurteilung der Insulinwirkung und weil auf Grund der sich dabei zeigenden schweren Kreislaufstörungen diese Hypoglykämie eine Hauptursache für das spätere Versagen des Kreislaufs bilden könnte. Die andere Ursache dürfte in dem 18stündigen Bestehen des Coma bis zum Behandlungsbeginn zu suchen sein. Die Plötzlichkeit des Auftretens der terminalen Kreislaufschwäche erklärt der Verfasser mit der erneuten Belastung infolge der Defäkation.

Der Wert der Arbeit leidet an der ungenügenden Angabe objektiver Befunde, besonders bei der Hypoglykämie. Daher kann die Therapie nicht klar beurteilt werden.

Himsworth: The role of Glucose in the treatment of Diabetic Intoxication. Lancet 1932 II, S. 165 ff.

In dieser Arbeit soll die Notwendigkeit von Zuckergaben zum Insulin bei der Coma-Behandlung bewiesen werden. Folgende Theorie des Verfassers bildet den Leitfaden seiner Behandlungsmthode: Der Grad der Zuckerverwertung und damit auch der Grad der Säureverbrennung ist bestimmt durch das Produkt der Insulinkonzentration im Gewebe und des Blutzuckerspiegels. Hieraus folgernd sieht der Verfasser die Blutzuckersteigerung bei Insulineinschränkung als kompensatorische Maßnahme an und erstrebt durch seine Therapie eine künstliche „Vermehrung der verfügbaren Glukose, um das restliche Insulin zu seiner Wirkung zu befähigen". Eine Vermehrung der Insulingaben wird wegen der bei Säureintoxikation verminderten Wirksamkeit derselben abgelehnt und die Behandlung nach dem Prinzip durchgeführt: Maximale Gaben von Zucker und ein Minimum an Insulin.

Der erste Fall, ein sehr leichtes Präcoma mit nur 250 mg % Blutzucker, soll als „Versuchsfall" dienen und beweisen, daß bei einer gewissen noch im Körper vorhandenen Insulinproduktion nach der oben beschriebenen Theorie Zuckerzufuhr allein zur Behandlung ausreichen kann. Leider genügt der Fall methodisch nicht den Anforderungen. Es fehlt eine genauere Schilderung der klinischen Symptome zur Beurteilung, ob überhaupt von einem chemisch möglichen Präcoma gesprochen werden kann. In diesem leichten Fall und zur Beurteilung einer Wirkung der Glukose bzw. zum Ausschluß einer Spontanbesserung muß ausnahmsweise eine Vorbeobachtungs-

periode gefordert werden, die nicht vorhanden ist. Es findet sich nur je ein vortherapeutischer Wert von Blutzucker, Harnzucker, Urin-Ketokörper und Exspirationsluft. Das macht den Fall für seinen gedachten Zweck, einen Beweis für die Glukosewirkung darzustellen, wertlos.

Ohne diese entscheidende Einschränkung würde der Fall die Ansichten des Verfassers bestätigen: die Säureausscheidung läuft der Blutzucker- und Harnzuckerkurve entgegengesetzt, ein Beweis für die Möglichkeit einer beschränkten KH-Verwertung beim nahenden Coma.

Die beiden folgenden Fälle, mit denen eine ursächliche Wirkung eines zu niederen Blutzuckerspiegels für das diabetische Coma gezeigt werden soll, haben keinen beweisenden Wert, da infolge fehlender Angaben für Azidose und Insulindosen eine Beurteilung unmöglich ist.

Es folgen zwei Fälle, die nach der Methode des Verfassers mit verhältnismäßig wenig Insulin und viel Traubenzucker behandelt wurden. Im ersten Fall, einem Präcoma, sinkt nach 125 E Insulin der Harnzucker in 16 Stunden von 4—2 Benedict, Azetessigsäure verschwindet nach 2—3 Stunden, Azeton nach 13—14 Stunden. Da nach einer ersten Injektion von 25 E ohne Glukose nur je ein Wert von Harnzucker, Azeton und Azetessigsäure angeben ist, kann mangels Vergleichsperiode die Wirkung der folgenden kombinierten Insulin-Glukosetherapie nicht beurteilt werden. Die klinischen Befunde sind, da nur vor der Therapie angegeben, wertlos. Das Fehlen aller Blutwerte, vor allem des Blutzuckers, macht eine unmittelbare Beurteilung der Glukosewirkung im Sinne des Versuchsfalles unmöglich.

Der folgende Fall 2 ist ein schweres Präcoma, bei dem nach 40 E Insulin und 20 g Glukose per os Verschlechterung eintritt, die trotz eines doppelt positiven Harnzuckers auf eine zu geringe Glukosemenge zurückgeführt wird. Da nach weiteren 100 g Glukose + 20 E Insulin bei einem Blutzuckerwert von 1200 mg % Besserung eintritt, ist eine Wirkung der Therapie bewiesen, wobei jedoch die Wirkung des Insulins und des Traubenzuckers nicht zu isolieren ist, wenn auch bei der geringen Insulindosis der Traubenzucker eine Rolle spielen dürfte. Doch erlaubt die Dürftigkeit der angegebenen Befunde — es fehlen Puls, RR, Blutzucker und Alkalireserve — keine uneingeschränkte Entscheidung. Blutzuckerkontrollen werden bei

den hohen Glukosegaben vom Verfasser für unnötig gehalten, da sie über die tatsächliche Stoffwechsellage nichts sagen.

Zusammenfassung:

Die Arbeit enthält einen methodisch nicht einwandfreien Versuchsfall, zwei Fälle mit ungenügenden Befunden, die für die Theorie nichts beweisen; zwei Fälle, die die Ueberlegenheit der kombinierten Therapie mit großen Traubenzuckermengen zeigen sollen, genügen in methodischer Hinsicht nicht. Die Arbeit ist für die Behandlungsmethode nicht beweisend.

II. Insulin allein bzw. in Verbindung mit nur geringen Kohlehydratmengen.

Feinblatt: Experiences with Insulin in the Treatment of Diabetic Coma. Long Island Med. Journal Bd. 17, S. 310; 1923.

Zunächst wird auf die Verhütung des Coma beim Diabetiker hingewiesen, die bei rechtzeitiger Erkennung der Krankheit durch Diät erreicht werden könne; wobei auf die Unzuverlässigkeit der Harnzuckerbestimmung und die Wichtigkeit der Blutzuckerkontrolle hingewiesen wird.

In 3 Präcoma-Fällen wurde Insulin gegeben, bei zwei Fällen trat Besserung ein. (Es handelt sich um vom Autor selbst präpariertes Insulin.)

Bei Fall 1 ist die gleichzeitige Besserung der klinischen und chemischen Befunde nach zweimal 24 E Insulin deutlich, nachdem bis zur ersten Injektion, allerdings bei Angabe nur je eines vortherapeutischen Blutzucker-, Harnzucker- und Azetonwertes, die klinische Verschlechterung fortgeschritten war. — Bei Fall 2 wurde nach 50 E Iletin (= Insulin Lilly) kein Absinken des Blutzuckers konstatiert, während nach 10 ccm (= 24 E) des vom Verfasser präparierten Insulins eine Besserung der klinischen und chemischen Befunde, u. a. auch ein Anstieg der Alkalireserve, stattfand. Die Wirkungslosigkeit der ersten Injektion ist jedoch auf Grund der einmaligen Blutzuckerkontrolle zu einem nicht angegebenen Zeitpunkt nicht bewiesen. Die Alkalireserve ist vor der ersten Injektion nicht bestimmt.

Im Fall 3 mit tödlichem Ausgang sind die Anfangsbefunde von Blutzucker und Urin, aber nach der Insulin-

injektion von 50 E keine weiteren Befunde mehr angegeben. Bei dem hohen Blutzucker von 660 mg % dürfte zu wenig Insulin gegeben worden sein, doch kann mangels objektiver Angaben diese Vermutung nicht bewiesen werden.

Die Arbeit stammt aus der ersten Zeit der Insulintherapie und die Resultate sind wegen der Unzuverlässigkeit der Präparate nicht ohne weiteres auf heute übertragbar.

Sevringhaus und Raube: The Relief of Diabetic Acidosis by Insulin. Journ. of Metabolic research. Vol. 5, 1924, S. 263.

Es wird über sechs Fälle von Coma diabeticum berichtet, bei denen es unter Insulin zu schnellem Abfall der Ketosis und schnellem Anstieg von Alkalireserve und z. T. des pH im Blut kam. Verfasser hält Alkaligaben dort für indiziert, wo das Steigen des Blut-pH unter Insulin allein nicht rasch genug erfolgt, während bei Coma mit starker Ketosis, aber ohne pH-Erniedrigung auf Alkali verzichtet werden könne.

Alkaliinfusionen i. v. werden wegen Gefahr der Tetanie nicht empfohlen — einen Beweis für diese Gefahr enthält die Arbeit nicht.

Die aufgeführten Fälle sind zur Ermöglichung eines vollständigen Urteils über die Therapie zu wenig belegt: nur drei Fälle enthalten Blutzucker-Befunde.

Bei Fall 759 mit einem vortherapeutischen Blutzuckerwert von nur 256 mg % fehlt der Wert nach der Therapie (90 E a mersten Tag, 50 und 60 E in den folgenden Tagen), Als Kriterien dienen die zurückgehenden Harnbefunde und die Alkalireserve: sie zeigt nach einem allmählichen Anstieg während der Insulintherapie von ca. 23 auf 40,2 Vol. % nach peroral gegebenen 10 g Natr. bic. eine Anstiegbeschleunigung auf 49,6 Vol. %. Bei dem zeitlichen Zusammenfall und dem vorher kontinuierlich ansteigenden Kurvenverlauf kann dieses Ergebnis auf das Alkali bezogen werden. Bei Fall 774 wird ein Blutzuckerabfall von 440 auf 250 mg % nach 80 E Insulin angegeben. Die verhältnismäßig hohe vortherapeutische Alkalireserve wird, ohne daß dies bewiesen wäre, mit vor der Insulintherapie verabreichten Alkaligaben in Zusammenhang gebracht. — Im Fall 736 ist eine Besserung nach 80 E Insulin durch Besserung der Respiration belegt. Ob dieses Ergebnis und der beschleunigte Anstieg der Alkalireserve

durch das Insulin oder das gleichzeitig (in unkontrollierbarer Menge) gegebene Alkali verursacht ist, bleibt ungeklärt. Die Besserung, die auf das Alkali gefolgt sein soll, ist nicht belegt. — Der fehlende Anfangsbefund der Alkalireserve wird vom Verfasser zurückschließend als sehr niedrig angenommen und unter dieser Annahme wird die Alkalitherapie mitverantwortlich für den guten Ausgang gemacht, was jedoch — wie der Verfasser zugibt — nicht bewiesen ist.

Bei Fall 743 handelt es sich nur um eine Azidose, deren Verlauf nach 110 E Insulin bei Besserung von Urinbefunden und der Alkalireserve ohne Besonderheit ist. Auch Fall 425 kann nicht als Coma oder Präcoma bezeichnet werden und ergibt hinsichtlich seines Verlaufes nach 80 E Insulin nichts Neues.

Bei Fall 749 ist das Fehlen von Blutzuckerbefunden besonders zu beanstanden, da hier ein klinisch manifester Wechsel von hypoglykämischen mit hyperglykämischen Perioden statthat. Die Wirkung der Therapie auf die Alkalireserve ist hier mangels vortherapeutischer Werte nicht zu beurteilen.

Bei Fall 742 handelt es sich um ein schweres Coma, bei dem durch 50 E Insulin eine gute Beeinflussung des Blutzuckers stattgefunden hat, während nach weiteren 40 E die niedere Alkalireserve von 6,5 nur auf 13 Vol. % gesteigert wird bei Besserung des klinischen Bildes. Die isolierte Wirkung von gleichzeitig gegebenen Alkali- und Traubenzucker-Infusionen ist nicht zu beurteilen.

Für die Coma-Therapie ergibt die Arbeit keine neuen Gesichtspunkte. Die günstige Wirkung der Alkalitherapie ist nur in einem Fall (759) und nur bei einem Kriterium deutlich. Die vollständige Beurteilung der Therapie scheitert an der unvollständigen Belegung der Fälle.

J. Doijer: Behandlung einiger Fälle von Coma diabeticum mit Insulin. Nederlandsch Maandschrift voor Geneeskunde, Jg. 12, 1923—24, S. 195.

In der Arbeit von Doijer werden neun Fälle von Coma diabeticum genau mitgeteilt, und der Verfasser kommt zusammenfassend zu folgenden Feststellungen: Günstige Beeinflussung der Azidose in allen Fällen. Drei Todesfälle an anderen, wenn auch indirekt durch die Azidose verursachten Komplikationen. Nach den Ergebnissen wird als Behandlungsbeginn eine intravenöse und eine

subkutane Insulininjektion empfohlen von im allgemeinen 20 E. Kohlehydrate werden erst, in leicht resorbierbarer Form, unter einem Blutzuckerstand von 200 mg % angeraten, so daß die entscheidende Anfangstherapie mit Insulin allein bestritten wird. Alkali wurde nicht angewandt; die Therapie schließt sich, besonders was die allgemeinen Maßnahmen betrifft, den Anweisungen von Joslin an. Die Azidose im Urin ist nur qualitativ bestimmt, wird dafür aber durch eine bei den meisten der Fälle ausreichende Kurve der Alkalireserve ergänzt.

Fall 1 ist ein Präcoma mit 520 mg % Blutzucker. Ein Anfangswert der Alkalireserve fehlt, am Schluß der Behandlung beträgt sie 54,8 Vol. %. Therapie: 20 E Insulin i. v. + 140 E subkutan, 10 g Saccharose, Milch, Digalen, Coffein. Die Kurve zeigt die Besserung aller chemischen Befunde; die Angabe der klinischen Befunde, auch der Kreislaufwerte genügt zur Beurteilung. Der Fall zeigt die günstige Beeinflussung eines Präcoma durch die angewandte Therapie.

Fall 2. Hier wird der Coma-Charakter durch Blutzukkerhöhe und Alkalireserve bewiesen (1250 mg % bezw. 39 Vol. %) bei atypischen klinischen Befunden (keine vollständige Bewußtlosigkeit, keine Kußmaul-Atmung, keine Azetonurie). Behandlungsbeginn 1 Stunde nach Aufnahme, Präcomazeichen seit einem Tag. Therapie: 40 E Insulin i. v. + 210 E s. c. in 8 Stunden. Tiefes Coma entwickelt sich während der Therapie und führt zum Exitus. Die Befunde sind wenig ausführlich angegeben: nach 250 E ein Absinken des Blutzuckers auf 620 mg %. Eine mögliche relative Hypoglykämie 2 Stunden nach der Injektion ist nicht durch Befunde belegt. Die Kreislaufbefunde genügen nicht zur Beurteilung eines möglichen Herztodes — es fehlen besonders RR-Werte. — Der Fall ist wegen mangelhafter Angabe von Befunden zur Beurteilung ungeeignet.

Fall 4 ist ein schweres Coma. Die Behandlung setzt sofort nach Beginn der Bewußtlosigkeit ein: 20 E Insulin i. v. + 160 E s. c. in 12 Stunden, Coffein, Flüssigkeit per rectum. Die Kurve zeigt die Besserung der chemischen Befunde. Deutliche klinische Besserung nach 20 Stunden. Es fehlen Kreislaufbefunde. Der Fall beweist die Wirksamkeit der Therapie, hier frühzeitig begonnen, auch bei einem sehr schweren Zustand.

Fall 5 entwickelt sich während der Behandlung erst zum Vollcoma. Zunächst werden 40 E Insulin nur subkutan

gegeben, doch erst nach einer intravenösen Dosis von 20 E sinkt der bis dahin steigende Blutzucker. Gesamtdosis: 120 E in 8 Stunden, keine Kohlehydrate. Besserung. Der Fall zeigt die prompte blutzuckersenkende Wirkung einer intravenösen Insulindosis. Das Verhalten der Alkalireserve ist, da sie nur vor Beginn und nach Ende der Therapie bestimmt wurde, nicht klar. Einem Anfangsbefund des Kreislaufs folgen keine weiteren Angaben.

Fall 6 kommt ad exitum, das Coma bestand 5 Stunden, das Präcoma etwa einen Tag. Insulindosis: 20 E i. v. + 100 E s. c. während 4 Stunden, dazu Digalen, Coffein, als Kohlehydrate Apfelsaft und nach Absetzen des Insulin 20 g Glukose. — Die Besserung der Azidose ist durch chemische (Blutzucker, Harnzucker, Alkalireserve) und klinische Befunde genügend belegt. Der Tod tritt ein an postcomatösem Kreislaufkollaps und Anurie. Man vermißt hier besonders genaue Kreislaufbefunde, die nur vor Beginn der Therapie angeben sind. Auch wäre bei der Anurie ein Rest N-Befund nötig gewesen.

Fall 7 ist kompliziert mit florider Lungentuberkulose und stirbt nach Besserung der klinischen und chemischen Azidosebefunde unter hohem Fieber. — Das tiefe Coma bestand einige Stunden, Präcoma 12 Stunden vor Behandlungsbeginn. Behandlung mit 40 E Insulin i. v. und 100 E s. c. in 9 Stunden. Kohlehydrate als Apfelsaft und Bananen, Coffein. — Die Kurve zeigt die einwandfreie Besserung der chemischen Befunde, Anfangswerte der Alkalireserve fehlen. Bei Beginn der klinischen Besserung (Aufwachen!) ist trotz eines Anfangswertes von nur 60 mm Hg kein Blutdruck gemessen. Erst nach 14 Stunden bei wiederhergestelltem Bewußtsein ist ein Wert von 100/70 mm Hg angegeben. — Der Fall zeigt Beeinflussung des Coma durch die Therapie. Sein Ausgang ist wegen der komplizierenden Tuberkulose zur Beurteilung nicht verwertbar. Mit Ausnahme von zu wenig Kreislaufbefunden ergeben die Angaben ein klares Bild.

Fall 8. Coma im Anschluß an die Operation einer eingeklemmten Hernie. Dauer des Coma ist unbekannt. Behandlung: 40 E Insulin i. v. und 80 E s. c. in 7 Stunden, Magenspülung, Coffein, keine Kohlehydrate, Digalen. Der Blutzucker ist nach 80 E Insulin noch hoch (560 mg %) und fällt erst nach Applikation der letzten 40 (davon 20 i. v.) E. Alkalireserve steigt von 19 auf 31 Vol. %. Es besteht Anurie. Verschlechterung des Allgemeinzustandes, wobei nä-

here Angaben nicht gemacht sind. Exitus. Außer Anfangswerten sind keine Kreislaufbefunde vorhanden.

Außer einer Besserung von Azidose und Blutzuckerbefund zeigt der Fall nichts. Wegen der Komplikation ist der Ausgang zu einer Beurteilung nicht brauchbar. Eine Beurteilung des Kreislaufs ist mangels genügender Befunde nicht möglich.

Fall 9. Coma besteht seit etwa 7½ Stunden. Präcoma seit fast 2 Tagen. Therapie: In 9 Stunden 20 E Insulin i. v., 100 E s. c., insgesamt 220 E in 24 Stunden und 40 g Kohlehydrate (Apfelsaft). Die Kurve zeigt Besserung der Azidosewerte, der zeitweilige Anstieg des Blutzuckers fällt zeitlich mit der Apfelsaftgabe zusammen. Die Verteilung der angebenen 40 g Kohlehydrate ist aus der Kurve nicht ersichtlich. — Bewußtsein und Respiration bessern sich nach 5 Stunden und 100 E Insulin, zur endgültigen Besserung bedarf es noch weiterer 120 E. Der Fall, mit 7½ Stunden dauernder Bewußtlosigkeit, 510 mg % Blutzucker und stärkster Azidosis beweist durch Verlauf und Ausgang den Wert der angewendeten Therapie. Die Befundangaben ermöglichen eine klare Beurteilung; die zu dürftigen Kreislaufbefunde fallen hier wegen des guten Anfangsbefundes weniger ins Gewicht.

Fall 3 wurde im präcomatösen Zustand ohne Insulin, nur mit Hungern und Flüssigkeitszufuhr behandelt, worauf sich ein Vollcoma entwickelte. Behandlung: 20 E Insulin i. v., 100 E s. c. in 12 Stunden, 50 g Hafermehl, Coffein, Digalen. Besserung. Trotz des anfangs schlechten Kreislaufbefundes sind hierüber keine Verlaufsbefunde mitgeteilt. Der Fall trägt, da er sonst methodisch in Ordnung ist, zur Stützung der mitgeteilten Therapie bei.

Die Arbeit ist, im ganzen gesehen, ein wertvoller Beitrag zur Frage der Insulintherapie im Coma. Die Gleichartigkeit der meisten Fälle hinsichtlich Schwere und Behandlungsbeginn (stets innerhalb der 6 Stunden-Grenze), die — Fall 7 ausgenommen — Abwesenheit von Komplikationen, das bei allen Fällen gleichmäßig angewandte Behandlungsschema (besonders die Insulindosierung betreffend) stellen zusammen mit den in den meisten Fällen sehr ausführlichen und kurvenmäßig dargestellten chemischen Befundangaben die wesentlichen, den Wert der Arbeit ausmachenden Punkte dar.

Für die Grundzüge der mitgeteilten Therapie ist die Arbeit beweisend. Die Frage der intravenösen oder sub-

kutanen Anfangsdosis ist durch sie nicht geklärt, da ein einziger Vergleichsfall (3) zu wenig ist. Die Frage der Kohlehydratgaben wird durch die Arbeit nicht berührt, da prinzipiell erst unter 200 mg % Blutzucker Kohlehydrate gegeben wurden.

Ein Nachteil der Arbeit besteht in den zu wenig ausführlichen Angaben der klinischen Befunde im Verlauf der Behandlung, besonders der Kreislaufbefunde, welcher Mangel besonders in einem Fall mit postcomatösem Kollaps (4) die Beurteilung erschwert.

Joslin (New England Diaconeß Hospital): Diabetic Coma and its Treatment. The Med. Clinics of North America, Bd.7, 1924, S. 637.

Die Arbeit bringt im ersten Teil von Joslin eine Empfehlung der Therapie, die sich dem Verfasser bewährt hat und deren wesentlichste Punkte die Ablehnung großer Glukosegaben und des Alkali sind. Als Grund für die Ablehnung von Glukose werden theoretische Erwägungen angeführt, auf Grund derer die verfügbare Blutzuckermenge auch als ausreichend antiketogen angesehen wird.

Bezüglich der Ablehnung der Alkalitherapie führt Verfasser das Resultat von 15 Fällen mit drohendem Coma an, die während der Vorinsulinzeit ohne Alkali und ohne Insulin gebessert wurden. Bei Werten von 3,7 bis 33 Vol. % Alkalireserve, 7,2 bis 1,3 g NH_3 und 32 bis 11 mmHg alveolar CO_2 zeigten die meisten Fälle auch die klinischen Symptome des beginnenden Coma. Bei diesen Fällen wurde, um jede exogene Beeinflussung zu vermeiden, auch auf das Insulin verzichtet. Daß trotzdem und trotz der sehr niedrigen Alkalireserven auch der Verzicht auf endogenes Alkali keine nachteiligen Folgen hatte, wird als Beweis für seine Entbehrlichkeit angesehen. Dies ist jedoch nicht richtig, da man auf dieselbe Weise eine Entbehrlichkeit des Insulins konstruieren könnte. Geringe Alkalidosen werden auf Grund theoretischer Ueberlegungen über die mögliche körpereigene Alkaliproduktion für unwirksam gehalten.

Im zweiten Teil von Root sind zwei Comafälle beschrieben, wovon der eine ohne und der andere mit Insulin behandelt wurde, beide ohne Alkali.

Der Fall „Joslin Nr. 2366", ein seit 24 Stunden bestehendes Präcoma, wird nach allgemeinen Maßnahmen (Wärme, Flüssigkeit) klinisch gebessert, wobei nähere kli-

nische Befunde nicht angegeben sind. Da jedoch die, allerdings nur mit zwei Befunden angebene Alkalireserve weiter absinkt, und auch aus den übrigen Azidosewerten eine anhaltende chemische Besserung nicht hervorgeht, ist hier trotz des von 360 auf 280 mg % fallenden Blutzuckers der Erfolg einer Comatherapie nicht einleuchtend. Die Besserung der klinischen Befunde erklärt sich aus der an sich guten Prognose des Falles.

Im Gegensatz dazu ist der folgende Fall „Joslin Nr. 3382", ein ausgeprägtes, seit 4 Stunden bewußtloses Coma mit einem Blutzucker von 550 mg % und Alkaliereserve von 10,9 Vol. %. Die Insulindosis beträgt 220 E während 19 Stunden und Kohlehydrate als 10 g Lävulose + 100 ccm Orangensaft. Die anfangs etwas verzögerte Besserung von Blutzucker- und Azidosebefunden können mit der für die Schwere des Coma geringen Anfangsdosis von 40 E erklärt werden, während die infolge der 4-Stunden-Grenze und rascher Kreislauftherapie günstige Prognose den guten klinischen Erfolg sicherstellt. — Der Fall ist methodisch einwandfrei; es wären nur ausführlichere klinische Befundangaben erwünscht gewesen.

Zusammenfassung:

Die Ablehnung der Alkalitherapie im ersten Teil der Arbeit ist, da keine beweisenden Unterlagen beigebracht sind, nicht ausreichend begründet. Wenn die in Tabelle 2 aufgeführten Fälle auch ohne Alkali gerettet werden konnten, so beweist das nicht, daß ihr Heilungserwarten sich durch Alkali nicht gebessert hätte. Im zweiten Teil liefert Fall 3382 für die übliche Comatherapie einen Beitrag. — Fall 2366 ohne spezifische Therapie beweist wegen zu geringer Schwere und wegen methodischer Unzulänglichkeit nicht die wirkliche Entbehrlichkeit derselben. Die Arbeit erfüllt somit nicht ihren Zweck.

Petrén: Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle: Behandlung der Comafälle. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhk. Bd. 28, S. 172 ff.

In der Arbeit von Petrén sind 28 Comafälle angeführt und genau beschrieben, alle seit Beginn der Insulintherapie bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit. Da nach Angabe des Verfassers die Insulinbehandlung nicht von der üblichen abweicht, ist hauptsächlich zu untersuchen, ob die angewandte diätetische Behandlung, die in großen Gaben

Fett mit Gemüsen besteht, eine günstige oder ungünstige Wirkung hat. Nach der angegebenen Statistik, wonach von 26 sicher festgestellten Comafällen nur 1 Fall am Coma gestorben ist, wären die Resulate sehr günstig. Doch macht der Verfasser selbst die Einschränkung, daß für 9 Fälle nach Ansicht der meisten Autoren, die der Verfasser nicht teilt, die Bezeichnung Präcoma gelten könnte. Unter Berücksichtigung der weit günstigeren Prognose des Präcoma, wie sie besonders von Umber und Bertram festgestellt wurde und die vom Verfasser nicht anerkannt wird, ist dies von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung der Therapie.

Unter Zugrundelegung des strengen Maßstabes von Bertram für Coma und Präcoma ergibt sich eine noch weit größere Verminderung der echten Comafälle, als der Verfasser annimmt.

Fall 163b ist bei Fehlen der absoluten Bewußtlosigkeit und Vorhandensein von tiefer Atmung mit einer CO_2-Kapazität von 28 Vol. % als Präcoma aufzufassen. Bei Fall 204, bei dem aus den wenigen klinischen Angaben der Grad der Bewußtlosigkeit nicht hervorgeht, handelt es sich bei einer Alkalireserve von 22,5 Vol. % wahrscheinlich um echtes Coma. Fall 213b ist ebenfalls nicht genau klinisch abgrenzbar. Die Diagnose Coma stützt sich auf die niedere Alkalireserve von 17 Vol. % und den Blutzukker von 520 mg % sowie den comatösen Zustand. Fall 215 ist bei völlig fehlender Bewußtseinstrübung mit tiefer Atmung trotz nur 21 Vol. % Alkalireserve kein Präcoma, sondern nur ein Fall von schwerer Azidose. Fall 216b ist ein wahrscheinlich echtes Coma leichten Grades, wobei die klinische Angabe „comatöser Zustand" ungenau ist. Die rasche Besserung mit nur 4 und 10 E Insulin könnte gegen die Diagnose sprechen. Im Falle 225c handelt es sich bei tiefer Atmung, „psychischer Stumpfheit" und einer Alkalireserve von 22 Vol. % um ein Präcoma. Fall 225d ist bei einem Blutzucker von 600 mg % ein echtes Coma. Die Alkalireserve ist nicht angegeben. Die Menge des Harnazeton ist kein sicherer Maßstab. Fall 228 ist ein sehr schweres Coma mit 670 mg % Blutzucker und Bewußtlosigkeit mit Areflexie. Bei Fall 236 handelt es sich nach den klinischen Befunden zusammen mit 430 mg % Blutzucker um ein präcomatöses Stadium. Das Harnazeton — nur für je 3 Tage zusammen bestimmt — ergibt kein klares Bild über die Azidose. Fall 252 wird vom Verfasser als unklar be-

zeichnet. Er ist mit dem einzigen noch zweifelhaften Kriterium einer beginnenden großen Atmung und 330 mg % Blutzucker höchstens als Fall von Azidose zu bezeichnen und scheidet aus der Reihe der Präcoma- und Comafälle aus. Die Angabe des Harnazetons ist nicht zum Vergleich mit anderen Fällen zu gebrauchen, da die Werte individuell zu verschieden sind. Auch bei Fall 262 fehlt jede Bewußtseinsstörung, die nach Bertram wenigstens angedeutet auch zum Präcoma gehört. Auch dieser Fall ist, trotz einer Alkalireserve von nur 22 Vol. % nur als sehr schwere Azidose zu beurteilen. Auch der verhältnismäßig niedere Blutzucker von 280 mg % spricht gegen Präcoma oder Coma. Im Fall 266 handelt es sich um ein ausgesprochenes Präcoma. Die Alkalireserve von 28 Vol. % übersteigt nach Bertram die für Coma angegebene Grenze. Auch handelt es sich hier nicht um tiefe Bewußtlosigkeit, sondern um Schlaf, was gleichbedeutend mit „Aufweckbarkeit" ist. Fall 266b ist ein echtes Coma, das einen Blutzucker von 416 mg %, typische große Atmung und fehlende Cornealreflexe aufweist. Die Azeton- und NH_3-Menge im Harn bilden keinen Maßstab für die Schwere des Coma. Fall 267 hat als klinische Kriterien nur große Atmung und Erbrechen. Das Fehlen einer Bewußtseinsstörung rechtfertigt trotz einer Alkalireserve von 28 Vol. % nur die Annahme einer schweren Azidose. Fall 268 ist mit 485 mg% Blutzucker, einer Alkalireserve von 24,5Vol.% bei tiefer Atmung und „Apathie" als Präcoma anzusehen. Im Fall 269 ist die Bezeichnung Präcoma wegen Fehlens von Bewußtseinsstörung nicht berechtigt. Es handelt sich um eine Azidose, deren Grad mangels chemischer Befunde nur durch die tiefe Atmung angegeben ist. Fall 270 ist ein Präcoma: tiefe Atmung, Sensorium nicht ganz frei. 560 mg % Blutzucker. Der Grad der Azidose ist nicht angegeben. Auch im Fall 271 handelt es sich um ein Präcoma mit 560 mg % Blutzucker und geringer Bewußtseinsstörung bei fehlenden Azidosewerten. Bei Fall 272 fehlt eine Bewußtseinstrübung. Bei dem hohen Blutzucker von 730 mg % wäre an sich auch bei geringen klinischen Befunden die Diagnose Präcoma berechtigt, wenn sie durch eine niedrige Alkalireserve bestätigt würde. Das Harn-Azeton ist jedoch kein richtiger Maßstab. Der Fall muß als Azidose bezeichnet werden.

Die Diagnose im Fall 273 ist nach Angabe des Verfassers unklar. Trotz des Blutzuckers von 720 mg % kann

dieser Fall bei der Abwesenheit jeder Bewußtseinsstörung, und nur „ein wenig tiefer Atmung" nur als Azidose bezeichnet werden. Auch die verhältnismäßig hohe Alkalireserve von 38,5 Vol. % rechtfertigt das. Im Fall 274 ist die Diagnose Präcoma richtig: Tiefe Atmung, Apathie und 15,5 Vol. % Alkalireserve. Blutzucker dabei nur 260 mg %. Fall 275 kann, den Symptomen der tiefen Atmung und des Erbrechens nach, bei fehlender Bewußtseinsstörung nur als Azidose bezeichnet werden. Dabei beträgt der Blutzuckerspiegel 250 mg %, während die stark wechselnden Azetonwerte im Harn für den Grad der Azidose keinen einwandfreien Maßstab bilden. Fall 276: Wegen der Bezeichnung „comatös" kann echtes Coma angenommen werden. Der Azidosegrad ist nicht klar ersichtlich, der höchste Wert der angegebenen NH_3-Ausscheidung wird erreicht, nachdem die klinischen Erscheinungen schon abgeklungen sind. Fall 277 ist eine reine Azidose, deren einziges klinisches Symptom in einer tiefen Atmung besteht. Die Alkalireserve sinkt dabei bis 24 Vol. %. Im Fall 278 ist aus einer leichten Bewußtseinsstörung (= „stumpfes Verhalten"?) mit tiefer Atmung bei 400 mg % Blutzucker und 18 Vol. % Alkalireserve die Diagnose Präcoma zu stellen. Fall 279 ist ein tiefes Coma bei 350 mg % Blutzucker und einer Alkalireserve von 18,7 Vol. %. Fall 281 ist ein Präcoma: Leichte Somnolenz mit tiefer Atmung, Blutzucker 345 mg % und Alkalireserve 22 Vol. %. Fall 271 b ist ein Azidosefall mit sehr erniedrigter Alkalireserve (17 Vol. %). Die Diagnose Präcoma ist jedoch bei dem Fehlen jeglicher Bewußtseinsstörung nicht berechtigt.

Unter den angegebenen 28 Fällen sind bei strenger Prüfung nur 8 Fälle von echtem Coma,
10 Fälle von Präcoma und
10 Fälle von reiner Azidose.

In Anbetracht der schweren Azidosegrade der meisten dieser Fälle und der gleichen therapeutischen Maßnahmen ist eine Zusammenfassung der beiden letzten Gruppen berechtigt. Demnach ist die Wirkung der Therapie bei 8 Comafällen und 20 Fällen von Präcoma zu beurteilen.

Bei allen Comafällen mit Ausnahme von Nr. 225 d und 279 ist die Dürftigkeit der klinischen Befunde zu beanstanden; die Angabe „comatöser Zustand" bei einigen dieser Fälle ist an sich nicht unbedingt mit absoluter Bewußtlosigkeit gleichzusetzen. Auch ist der Verlauf des

klinischen Bildes — die beiden genannten Fälle ausgenommen — nicht genügend lange verfolgt. Als unbedingt erforderliche Kriterien zur Beurteilung einer Coma-Therapie fehlen bei sämtlichen Fällen Angaben über das Verhalten von Puls und Blutdruck (ausgenommen bei Fall Nr. 279 e i n e Pulsangabe), wie auch aus keinem Fall eine Anwendung von Kreislaufmitteln zu ersehen ist.

Die Beurteilung der Therapie erfolgt am einwandfreiesten — nach Feststellung der klinischen Besserung bzw. des Exitus — an Hand der chemischen Befunde, von denen der Blutzucker in allen Fällen genügend oft bestimmt ist, worauf der Verfasser großen Wert legt. Die CO_2-Kapazität im Blut ist in vier Fällen fortlaufend, in einem Fall nur zweimal und in drei Fällen gar nicht bestimmt. Von den letzten drei Fällen ist in zweien die Azetonausscheidung, und in einem Fall die NH_3-Ausscheidung im Harn zur Beurteilung der Azidose zu nehmen. Im F a l l 266 d ist der erste und wichtigste Azetonwert nicht brauchbar, da er im Gegensatz zu allen folgenden Werten in % angegeben ist und nicht mit den Grammwerten verglichen werden kann. Die letzteren zeigen mit Besserung des klinischen Verlaufs eine zunehmende Verschlechterung und erreichen zwei Tage nach der klinischen Wiederherstellung mit 0,290 g ihren höchsten Wert.

Die Wirkung der Fettdiät auf die Azidose kann aus Fall 225 d, 266 b und 276 mangels einer genügenden Vergleichszeit mit Hunger und Insulin bzw. wegen ungenügender Wertangaben in derselben nicht ersehen werden. Fall 204 und 228 zeigen eine leichte Verlangsamung im Anstieg der Alkalireserve gegenüber der Vergleichszeit vom Beginn der Fettdiät ab, bei Fall 213 b ist sogar ein kurzes Absinken auffallend. Da jedoch die Vergleichsperiode in Bezug auf Konstanz der Insulindosen nicht ganz entspricht, und im Fall 228 eine intravenöse und rektale Glukosegabe dazukommt, können diese Ergebnisse nicht einwandfrei auf die Fettdiät bezogen werden. Im Fall 216 b sind die Werte der Alkalireserve der Hunger-Insulin-Periode zu wenig konstant, um als Vergleichszeit zu dienen, und im Fall 279 wurde keine Fettdiät angewandt. Es ist zusammenfassend bei Coma diabeticum eine sichere Beeinflussung der Azidose durch die Fettdiät bei gleichzeitiger Insulingabe nicht zu beweisen.

Der Blutzucker zeigte nach Beginn der Fettdiät in keinem Fall eine besondere Abweichung gegenüber der

Hunger-Insulinperiode. In beiden Perioden ist bei einigen Fällen (228, 266 b) eine Neigung zu Schwankungen auffallend, die im Fall 228 zu einem Sturz bis auf 13 bis 17 mg % und gefährlicher Hypoglykämie führte (während der Hunger-Insulinperiode), und bei Fall 266 b fiel der Blutzucker bei Fettdiät und Insulin in einem halben Tag von 244 auf 40 mg %. Diese Schwankungen, die bei den Präcomafällen mit niedrigeren Blutzuckerwerten und geringerer Azidose besonders gehäuft vorkommen, müssen, da sie sowohl in der Insulin-Hungerperiode als auch in der Fettperiode vorkommen, als Kohlehydratmangelzeichen aufgefaßt werden. — Bei dem tödlichen Fall 279 fällt der Blutzucker auch bis auf hypoglykämische Werte trotz der rektal gegebenen Glykose, was der Behandlungsmethode kein gutes Zeugnis ausstellt. Bei Fall 204, 216 b, 225 d, 279 ist eine Verzögerung des Blutzuckerabfalls vorhanden, wahrscheinlich eine Folge der zu geringen Insulindosen. Das verhältnismäßig rasche Absinken des Blutzuckers in den übrigen vier Fällen mit ungewöhnlich geringen Insulindosen kann nur durch geringe Schwere erklärt werden. Im Fall 228, einem wirklich schwersten Coma mit 670 mg % Blutzucker und 12,7 Vol. % Alkalireserve ist die prompte Besserung nach nur 40 E Insulin, einem Blutzuckerabfall auf 350 und einem Anstieg der Alkalireserve auf 29 Vol. % erstaunlich, aber methodisch einwandfrei!

Die 20 Fälle von Präcoma weisen einen noch stärkeren Mangel an klinischen Befunden auf; in den meisten Fällen ist nur die Angabe der tiefen Atmung vorhanden, in wenigen Fällen die Atmungsfrequenz. Puls- und Blutdruckwerte fehlen vollständig, die Angaben über den psychischen Zustand sind in vielen Fällen unklar und lassen den Grad der Bewußtseinsstörung nur schwer erkennen. Die Beurteilung stützt sich auch hier auf die chemischen Befunde.

Die Alkalireserve steht bei zwölf Fällen zur Verfügung, in vier Fällen ist sie jedoch, weil nur ein Wert vorhanden ist, zur Beurteilung der Therapie unbrauchbar; in den übrigen Fällen muß man sich mit Azeton bzw. NH_3 im Harn begnügen.

Die Voraussetzung zur Beurteilung der Wirkung der Fettdiät auf die Azidose ist nur bei Fall 215 gegeben, der in der vorgehenden Insulin-Hungerperiode genügend Werte der Alkalireserve enthält. Da jedoch ihr Abfall

schon vor Beginn der Fettdiät zum Stillstand gekommen ist und auf diesem Wert bleibt, ist ein Einfluß der Fettdiät hier nicht zu erkennen. Bei Fall 236, bei dem sich das Präcoma nach Fettgaben von über 300 g täglich in der Klinik entwickelt, gaben die Azetonwerte kein klares Bild der Azidose, da sie nach Angabe des Verfassers „nicht täglich, sondern für je drei Tage zusammen" bestimmt, aber täglich angegeben sind. Bei diesem Fall, bei dem auf eine Periode der Fettdiät mit Insulin eine Insulin-Hungerperiode folgt, ist eine Verwertung derselben zur Beurteilung wegen des zugleich entstandenen Präcoma nicht möglich. Bei den übrigen ist der Einfluß der Fettdiät auf die Azidose mangels genügender Vergleichsperioden nicht zu beurteilen: in den Fällen 163 b, 225 c, 262, 266, 268, 271b, 272, 273, 275, 281 ist vor Beginn der Fettdiät nur ein Azidosewert angegeben, in den Fällen 236, 252, 267, 277, 278 ist die Vergleichsperiode wegen sofortigen Beginns der Fettdiät zu kurz, während in den Fällen 269, 270 und 271 Werte für die Azidose nicht vorhanden sind.

Der Einfluß der Fettdiät auf den Blutzucker kann an den Fällen 163 b, 215, 266, 269, 270, 271, 273, 281, 271 b kontrolliert werden, bei denen vor Beginn der Fettdiät eine genügende Zahl von Blutzuckerwerten vorhanden ist. Die Vergleichsperiode ist jedoch nicht in allen Fällen einwandfrei, weil die Insulindosen in der Vorbeobachtungszeit und während der Fettdiät differieren. In den Fällen 215, 266, 269, 270 ist der Verlauf der Blutzuckerkurve während der Hunger-Insulinperiode zu wenig kontinuierlich (bei Schwankungen bis zu teilweise hypoglykämischen Werten), im Fall 271 und 273 und 271 b wurde erst kurz vor Beginn der Fettdiät Insulin gegeben.

Es bleiben somit nur zwei Fälle zur Beurteilung übrig: Im Fall 163 b wird der kontinuierliche Abfall des Blutzuckers bei Einsetzen der Fettdiät scheinbar aufgehalten, doch ist dies besser mit der gleichzeitigen Herabsetzung in Insulindosen von 34 auf 22 E zu erklären. Bei Fall 281 hat der Blutzucker bei Beginn der Fettdiät schon 150 mg % in kontinuierlichem Abfall erreicht und zeigt dann stark schwankende Werte.

Auffallend sind die häufigen starken Schwankungen des Blutzuckers in beiden Perioden (Hunger-Insulin und Fettdiät), was wohl als Folge des Fehlens exogen gegebener Kohlehydrate aufzufassen ist.

Zusammenfassung:

Die (nach Ansicht des Verfassers nicht berechtigte) Unterteilung in Coma- und Präcomafälle ergibt mit einem Todesfall auf acht Comafälle ein gegenüber der Statistik des Verfassers ungünstigeres Ergebnis. Eine Prüfung des Einflusses der Fettdiät auf das klinische Bild im einzelnen ist wegen mangelhafter Angabe von klinischen Befunden nicht möglich. Bei Prüfung der chemischen Befunde müssen die wechselnden und dabei im allgemeinen zu geringen Insulindosen miteingerechnet werden.

Es ergibt sich keine Beeinflussung der Azidosewerte und des Blutzuckers, dessen Schwankungen, weil sie auch während der Hunger-Insulinperiode vorkommen, als Zeichen einer fehlenden ausgleichenden Kohlehydratwirkung anzusehen sind. Eine Beeinflussung der Azidose durch die Fettdiät bei gleichzeitiger Insulingabe ist nicht sicher zu beweisen. Der Blutzucker neigt bei dieser Diät zu gefährlichen Schwankungen, wohl als Folge des KH-Mangels in Verbindung mit Insulin.

Die Arbeit beweist keinerlei Vorteile der reinen Fettdiät im Coma und gibt außerdem wegen der fehlenden Abgrenzung der echten Comafälle nur ein Scheinbild der in Wirklichkeit schlechteren Behandlungserfolge des Verfassers.

Umber: Insulinbehandlung des Diabetes. Med. Klinik 1926, 1. Bd., S. 599 (Vortrag) Abschnitt über Coma, S. 601 ff.

Umber gibt in der Arbeit sein therapeutisches Schema an: Hohe Einzeldosen Insulin bis zu einer Gesamtmenge von 400 E p.die bis zur Azeton- und Zuckerfreiheit des Urins. Kohlehydrate werden nur bedingt empfohlen: Per os und nur bei Bewußtlosigkeit intravenös, während Alkali nur für schwere Fälle in Frage kommt. Ein mitgeteilter Fall dient der Demonstration eines trotz chemisch geheilten Comas eingetretenen Exitus an Kreislaufkollaps. Therapie: 176 E in 10 Stunden + Kohlehydrate in Form von Himbeersaft.

Erfolg: Sinken von Blutzucker und Harnazeton. Klinische Befunde über den Verlauf fehlen; besonders zu beanstanden ist die Abwesenheit aller Kreislaufbefunde, zur Beurteilung des Grades der für den Kreislauftod verantwortlichen Säureschädigung wäre eine Kontrolle der Alkalireserve erwünscht gewesen. Der Fall ist mangels

genügender Befundangaben zur Beurteilung der Therapie unbrauchbar.

Bucka (Med. Univ.-Klinik Breslau: Minkowsky): Notwendigkeit der KH-Zufuhr bei Behandlung des diabetischen Coma mit Insulin. Klin. Wschr. 1926, I, S. 254.

In einer Arbeit aus der Minkowskyschen Klinik, Breslau versucht Bucka die Frage zu klären, ob Kohlehydratgaben wünschenswert sind. Durch Vergleich von sieben Fällen (5 tiefes Coma und zwei Präcoma), bei denen zunächst keine Kohlehydrate gegeben wurden, mit drei von Anfang an mit Insulin-Kohlehydrate behandelten Fällen (ein tiefes Coma, 2 Präcoma) soll die Notwendigkeit von Kohlehydratgaben bei Vollcoma mit hohen Blutzuckerwerten bestritten werden. Nur bei Präcoma wird die mögliche Gefahr der Hypoglykämie anerkannt und nur aus diesem Grunde kleine Kohlehydratgaben per os empfohlen. Die Ansicht, daß der hohe Blutzucker allein zur Beseitigung der Azidose nicht ausreichend sei, wird nicht geteilt. Als Gründe für die Ablehnung großer, besonders parenteraler Kohlehydratgaben werden angeführt: der Diabetestherapie widersprechende überflüssige Zuckerbelastung des Stoffwechsels, Kreislaufbelastung und Verschleierung des tatsächlichen, durch die Insulintherapie bestimmten Zuckerspiegels.

Fall 1, ein seit zwei Stunden bewußtloses Vollcoma bei schwerstem Diabetes, bekam in den ersten 10 Stunden 200 E Insulin ohne Kohlehydrate, am folgenden Tag 40 E mit leichter Kohlehydratdiät. Bei anfangs zögerndem, dann raschem Blutzuckerabfall ergibt sich eine Besserung der — nur sehr kursorisch angegebenen — klinischen Befunde schon vor Einsetzen der KH-Diät. Die Alkalireserve während der Nur-Insulinperiode kann mit den Werten während der kombinierten Therapie verglichen werden und steigt nach fallender Tendenz in der Vergleichsperiode während der Insulin-Kohlehydratperiode stark an (18,9 — 9 — 17 — 84). Nachprüfung an Blut- und Urinsäurewerten ist nicht möglich, da eine Forderung der Methodik: mehrmalige Bestimmung in beiden Perioden, nicht erfüllt ist. Die Wirkung des später gegebenen Alkali ist mangels weiterer Befunde nicht nachzuprüfen.

In Bezug auf günstige Beeinflussung der Alkalireserve ergibt der Fall einen klaren Vorteil der Insulin-Kohlehydrat-Therapie gegenüber dem alleinigen Insulin.

Der weitere Verlauf der klinischen Besserung ist mangels genügender Befunde nicht nachzuprüfen.

Fall 2 ist ein seit 24 Stunden bewußtloses, sehr schweres Coma, das sofort 50 g Natr. bic. bekam; wahrscheinlich der Grund für die hohe Alkalireserve von 46Vol.%, deren Verlaufstendenz infolge zahlenmäßig ungenügender Befunde zweifelhaft ist. Ein Einfluß des nach 13 Stunden gegebenen Traubenzuckers ist weder auf das absinkende Blutazeton, noch — soweit die mangelhaften Angaben ein Urteil zulassen — auf das klinische Bild zu konstatieren. Urinbefund nur einmal vorhanden. Bei dem nach raschem Abfall von 700 mg % erreichten Blutzuckerwert von 75 mg % besteht nach der allgemeinen Angabe des Verfassers keine klinische Hypoglykämie. Das Fehlen von RR und Pulszahlen bei dieser Angabe ist ein Nachteil.

Fall 3 besagt nichts für den Nutzen einer Therapie, da nach der Kohlehydratzulage keine Werte mehr angegeben sind. Das Präcoma geht schon vorher chemisch und klinisch zurück.

Im Fall 4 handelt es sich um ein noch nicht voll ausgeprägtes Coma, das sich nach 200 E Insulin i. v. durch 12 Stunden klinisch erholt. Am 3. Tag tritt plötzlich Herztod ein als Folge einer Infektion. — Da der Blutzucker in gewöhnlicher Weise auf mäßig erhöhte Werte absinkt, kann eine Hypoglykämie ausgeschlossen werden. Die Alkalireserve steigt unter anfangs großen Insulindosen nur von 18 auf 22 Vol. % und dann (um 11^h) auf 72 Vol. %. Da Zwischenwerte fehlen, ist es zweifelhaft, ob die subkutane Alkaliinfusion (um 18^{10}) oder die um 7^{45} beginnende Kohlehydratdiät einen Einfluß auf diesen Anstieg haben. Zur Beurteilung des klinischen Bildes ist — speziell bei Herzkomplikationen — eine RR-Angabe dringend notwendig!

Der Fall ist für die Frage der Kohlehydrat-Zulagen wertlos und auch in Bezug auf Urinbefunde, Alkalireserve und klinische Befunde methodisch anfechtbar.

Fall 5: ein Coma, das nach klinischer und chemischer Besserung durch 300 E Insulin und 12 g Traubenzucker i. v. + KH-Diät am vierten Tag an Herzschwäche stirbt. Wieweit bei der prompten Besserung die 12 g i. v. Traubenzucker mitbeteiligt sind, kann nicht beurteilt werden mangels späterer Vergleichswerte. Zur Beurteilung der terminalen Herzschwäche fehlt eine Dauerkontrolle des Blutdrucks. Die zu Anfang nicht gemessene Alkalireserve

steigt zum Schluß noch von 41 auf 59 Vol. %, so daß man den letzten Bewußtseinsschwund mit oberflächlicher Atmung und schlechtem Puls als cardial bedingt ansehen kann. Der Wechsel in der Methode der Azidosebestimmung: Zuerst Alveolar-Spannung, dann Alkalireserve nimmt die Vergleichsgrundlage. Blut- und Urinsäurewerte können hier als Ersatz dienen. — Es ist ein für die Auswertung der Kohlehydrat-Therapie unbrauchbarer Fall.

Fall 6, ein Präcoma, kommt mit 200 E Insulin während 5 Stunden zur klinischen Besserung, als deren einziges Kriterium der Atem angegeben wird!

Die Wirkung von 62 E Insulin + Kohlehydrate per os am folgenden Tag kann wegen Fehlens mehrerer Werte von Alkalireserve und Urin während der kohlehydratfreien Zeit nicht beurteilt werden. Die Besserung kann infolgedessen vom Kohlehydrat unbeeinflußt nur dem Insulin zuzuschreiben sein, da eine steigende oder fallende Tendenz dieser Werte aus einer einmaligen Bestimmung nicht hervorgeht. — Der Fall ist unbrauchbar.

Fall 7 ist ein leichtes Präcoma, das sich bei leichtem Diabetes trotz Alkali und Hafertagen entwickelte. Merkwürdig daran ist ein Blutzuckerabfall vom Anfangswert 521 mg % in 6½ Stunden auf 211 mg % ohne Insulin oder Kohlehydrate. Die klinischen Befunde sind dabei viel zu ungenau angegeben, so daß nicht zu entscheiden ist, ob die klinische Besserung während dieser Zeit oder während der folgenden Zeit mit niederem Blutzucker stattfand. Derselbe Zweifel besteht für die Alkalireserve. Die Wirkung der folgenden dreimal 20 E Insulin mit dreimal 20 g Kohlehydrate auf den klinischen Befund ist wegen ungenügender Angaben nicht klar. Die weitere Erhöhung der Alkalireserve geschieht nicht rascher als in der Vorperiode, die Azetonwerte im Urin geben keinen Aufschluß, da in der Vorinsulin- und in der Insulin-Kohlehydrat-Periode nur je ein Wert angegeben ist. Die Wirkung von 10 g Natr. bic. ist wegen fehlender Kontrollbefunde nicht zu beurteilen.

Zur richtigen Beurteilung der Therapie fehlen vor allem genügend viele und genaue klinische Angaben (bes. RR und Puls!). Mit Ausnahme einer mäßigen Blutzuckersenkung ist hier anscheinend kein großer Einfluß auf die klinischen und chemischen Befunde vorhanden. Da Insulin sofort mit Kohlehydrat zusammen angewendet

wurde, ist der Fall für die sich aus der Arbeit ergebenden Fragen unbrauchbar.

Fall 8 betrifft ein leichtes Coma, bei dem in 24 Stunden 230 E Insulin, 20 g Zucker und später eine leichte Kohlehydratdiät zur Anwendung kamen. Das Fallen des Blutzuckers von 455 mg % geschieht — unterbrochen von einem Anstieg nach der Zuckergabe — in gewöhnlicher Weise und endet bei 106 mg% mit einer hypoglykämischen Reaktion. Die Blutsäure- und Urinbefunde sind zur Beurteilung wertlos, weil nur ein Wert vor der Kohlhydratzulage angegeben ist bzw. wegen des Wechsels von der quantitativen zur qualitativen Bestimmung. Wieder ungenaue klinische Angaben mit fehlenden RR- und Pulszahlen, vor allem fehlen bei der Hypoglykämie genaue Werte. Mangels Vergleichsperiode ist der Fall für die Frage der Kohlehydrattherapie wertlos. Bemerkenswert ist das Auftreten einer — allerdings klinisch nicht belegten — Hypoglykämie, trotzdem von Anfang an Kohlehydrate gegeben wurden.

Fall 9 ist zur Beurteilung einer Comatherapie ungeeignet, da hier der Tod an Peritonitis erfolgte. Das ungenügende Sinken des hohen Blutzuckers (788 mg %) kann auf Insulinresistenz infolge der Komplikation oder auf zu geringer Dosierung beruhen (150 E). Azeton wurde nur am Anfang bestimmt.

Bei Fall 10, einem schweren Präcoma, wurden sofort 4 g Traubenzucker i. v. und Kohlehydrate per os zum Insulin (260 E in 24 Stunden) hinzugegeben. Mangels Vergleichsperioden kann auch hier über den Nutzen der Kohlehydratzulage nicht geurteilt werden. Bemerkenswert ist hier wieder das Auftreten einer hypoglykämischen Reaktion bei 56 mg % Blutzucker trotz der von Anfang an gegebenen Kohlehydrate. Dabei fehlen genaue klinische Daten.

Zur Klärung der Frage, ob Kohlehydratgaben bei Insulintherapie des Coma wertlos oder nützlich sind, ist die Arbeit ungeeignet. Die letzten 4 Fälle, bei denen sofort beides zusammen zur Anwendung kommt, entbehren infolgedessen einer Vergleichsperiode und können nur bei Vergleich mit anderen gleich schweren und mit gleichen Insulindosen ohne Kohlehydrat behandelten Fällen zu einem Resultat führen. Die vorher aufgeführten Fälle erfüllen diese Bedingungen u. a. schon deshalb nicht, weil sie alle nach einiger Zeit Kohlehydrate bekommen. Im

1. Fall verursacht dabei die nachfolgende Kohlehydrat-Therapie deutlich Besserung, in einem Fall ist sie wirkungslos, in den übrigen ist die Feststellung eines Vorteils wegen methodischer Unzulänglichkeit nicht möglich. Diese besteht im Fehlen genügender Werte für Vergleichsperiode oder Hauptperiode, teils in wechselweiser Angabe nicht vergleichbarer Befunde und vor allem in ungenauen klinischen Angaben, vor allem im Fehlen von RR- und Pulszahlen.

Hetenyi (Aus der III. med. Klinik d. Univ. Budapest): Wesen und Behandlung des Coma diabeticum. Ztschr. für klin. Med. 1926, Bd. 103, S. 601.

In der Arbeit wird versucht, die üblichen Ansichten über das Wesen des Coma zu widerlegen. Da die Azidose nicht als Ursache, sondern als Folge der extremen Stoffwechselstörung angesehen wird, deren Endzustand das Coma sein soll, folgt für die Therapie der Verzicht auf Alkali und Zucker, während Insulin als einziges Spezifikum in üblicher Weise gegeben wird.

Die 3 angeführten Fälle, wobei nur bei zweien die Therapie angegeben ist, haben die Aufgabe, das Auftreten des Coma diabeticum ohne Azidose mit normaler Alkalireserve zu zeigen und den sekundären Charakter der folgenden Azidose zu beweisen.

Bei Fall 3 wird nach 100 E Insulin zwar eine Senkung des Blutzuckers von 400 auf 250 mg % und Besserung von Bewußtsein und Atmung erreicht, während die Azidose im Urin erst jetzt auftritt und die Alkalireserve von 46 auf 22 Vol. % fällt. Das weitere Verhalten der Alkalireserve nach den nächsten 60 E ist nicht mehr verfolgt.

Bei Fall 3 verhalten sich die Blutzucker- und Azidosewerte im Urin ähnlich, während die Alkalireserve nach vorherigem, nach Insulingabe von 155 E erfolgtem, Absinken von 58 auf 20 Vol. % wieder langsam ansteigt, in diesem Fall zusammen mit der klinischen Besserung.

Ueber die Zweckmäßigkeit der angewandten Therapie, nur Insulin ohne Kohlehydrate, läßt sich ohne Vergleichsfälle nicht urteilen. Ebensowenig genügt die geringe Zahl von Fällen zum Beweis der Richtigkeit der Hypothesen des Verfassers.

Knud Faber, J. E. Holst: Die Behandlung des Coma diabeticum ohne Zufuhr von Kohlehydraten. Acta Med. Scandinavica, B. 65, 1927, H. 5/6, S. 461.

Die Arbeit von Faber — Holst soll durch Darlegung von zwei Fällen zeigen, daß die ausschließliche Insulintherapie der kombinierten Insulin-Kohlehydrat-Behandlung bei Coma diabeticum gleichwertig ist. Die Gründe, die die Verfasser die reine Insulintherapie vorziehen lassen, sind rein theoretischer Natur und haben in den beigebrachten Fällen keinen Anhaltspunkt. Ein erster kurzer Fall aus der Anfangszeit der Insulintherapie ist, da zu wenig belegt, bedeutungslos.

Fall 1, ein schweres, seit 8 Tagen bestehendes Präcoma, erhielt am ersten Tag 104 E und in den folgenden Tagen zwischen 24 und 36 E Insulin. Nimmt man die Zeit der reinen Insulintherapie als Vergleichsperiode, was wegen einer gewissen Konstanz der Werte möglich ist, und die folgende Zeit der Brotzulage als Insulin-Kohlehydratperiode, so ergibt sich keine Beeinflussung der Azidose durch die ersten Insulindosen trotz stark absinkender Blutzucker- und Harnzuckerwerte. Erst zwei Tage nach der Brotzulage fällt die Azidose. Nach Angabe des Verfassers ist eine klinische Besserung im Gegensatz zur chemischen sofort aufgetreten, doch ist diese Angabe nicht belegt. Die Blutzuckerwerte von Insulin- und Insulin-Kohlehydratperiode können wegen Dosierungsänderung nicht verglichen werden. Trotz der angeblich prompten klinischen Besserung ist wegen der zunächst unveränderten chemischen Befunde eine Gleichwertigkeit der Methoden nicht bewiesen.

Fall 2. Ein schweres Coma mit 775 mg % Blutzucker hat bezüglich Therapie und Verlauf Aehnlichkeit mit dem vorigen Fall: Insulindosis: 124 E am 1. Tag, zwischen 76 E und 56 E in den folgenden Tagen. Gemüse-, Fettkost. Brotzulage ab 5. Tag. Auch hier sinkt die Azidose erst zwei Tage nach der Brotzulage, während sich der ungenügend belegte klinische Befund sofort nach Beginn der Therapie bessert. Schlußfolgerung wie im vorigen Fall!

Die Arbeit liefert nicht den beabsichtigten Beweis für eine Gleichwertigkeit der reinen Insulin- gegenüber der Insulin-Kohlehydrat-Behandlung. Abgesehen von der hierfür ungenügenden Zahl der Fälle steht der Verlauf der beiden beschriebenen Fälle der Behauptung entgegen: die verzögerte chemische Besserung kann mit der KH-Zulage in Zusammenhang gebracht werden, während die sofortige klinische Erholung ungenügend belegt ist.

Die Arbeit spricht ebensowenig wie die Arbeiten von

Petrén und Bucka gegen die Anwendung von Kohlehydraten.

M. Roch, R. Junet (Med. Klinik Genf): Coma diabetico grave e complicato. La Riforma Medica 1935, I, Nr. 16, S. 587.

Die Arbeit von Roch und Junet stellt einen Beitrag zur Insulintherapie des diabetischen Coma ohne Zugabe von Kohlehydraten dar. Die Bezeichnung eines „komplizierten" Coma erscheint nicht ganz berechtigt, da die angeführten Komplikationen: Dishydration, cardiovaskuläre Insuffizienz, Verminderung der Alkalireserve als gewöhnliche Comafolgen anzusehen sind. Die weiter angegebene akute Nephritis tritt nicht sehr hervor.

Es ist ein Vollcoma mit einem Blutzuckerwert von 800 mg %, einer Alkalireserve von 20,5 Vol. % und ausgeprägter Kreislaufbeteiligung. Therapie: Insulin 80 E, 124 E, 690 E, 50 E an vier aufeinanderfolgenden Tagen (teils i. v.), in 3 Tagen 4 Ltr. physiol. NaCl-Lösung i. v. mit einem Gesamtgehalt von 36 g NaCl, Coramin, Adrenalin. Die Besserung geht aus den ausführlichen chemischen Befunden klar hervor, der Beginn der Kreislauferholung wird für den 3. Tag angegeben. Die Angaben der klinischen Befunde sind dürftig; es fehlen vor allem Bewußtseinsbefunde. —

Die Arbeit ist ein kleiner Beitrag zur Frage der üblichen Comatherapie ohne Zugabe von Kohlehydraten.

Labbé-Souheil: Le Coma diabétique. Son Pronostic et son Traitement. Annales de Méd., Vol. 27, S. 484, 1930

Der Verfasser verfügt über ein Material von 69 Comafällen bei 50 Patienten mit 49 Heilungen und 20 Todesfällen. Von diesen werden mit Recht 8 Todesfälle abgezogen, die auf eine ungenügende Behandlung außerhalb der Klinik zurückzuführen sind, so daß 61 Comafälle mit 12 Todesfällen und 49 Heilungen das therapeutische Ergebnis des Verfassers darstellen. Hiervon fallen 2 Todesfälle in die erste Zeit der Insulintherapie, 2 Fälle starben trotz großer Insulindosen infolge der ungewöhnlich heftigen Azidose. Bei 2 weiteren Todesfällen handelt es sich um Komplikation mit Basedow und Tod an Herzkollaps nach angeblich durch Insulin beseitigter Azidose. 3 Fälle starben an Herzkollaps bei bestehenden Komplikationen, wobei in einem Fall die Azidose durch Insulin gewichen war und in einem Fall einer ungenügenden Anfangsbe-

handlung die Schuld gegeben wird. 3 weitere Todesfälle werden auf bestehende Sepsis zurückgeführt, bei Besserung der Azidose in einem Fall. Diese 3 Fälle können ebenfalls nicht mit Recht einem Mißerfolg der Comatherapie zugeschrieben werden. — Die 5 Fälle mit Herzkollaps als Todesursache möchte der Verfasser nicht „mit absolutem Recht" zu den Comatodesfolgen rechnen, da der Herztod bei schon gebesserter Stoffwechsellage eintrat. Er führt das Versagen des Herzens mehr auf die begleitenden Infektionen als auf das Coma zurück. Für die beiden Basedowfälle ist dies möglich, aber nicht bewiesen, für die drei folgenden Fälle kann dies nicht angenommen werden; aus der Beschreibung der Fälle kann mangels genügender Angabe von Befunden nicht geurteilt werden.

Nach heute allgem. vertretener Ansicht muß auch der nach überstandenem Coma eingetretene Kreislauftod als unmittelbar durch die Azidose verursacht angesehen werden, und es ist nicht richtig, diese Fälle zur Verbesserung der Statistik von den übrigen Coma-Todesfällen abzuziehen.

Es bleiben also noch 9 Fälle übrig, deren erste Todesursache das Coma ist und bei denen die außer an den beiden Fällen aus der ersten Insulinzeit erprobte Behandlung versagte.

Eine Einteilung in Präcoma- und Vollcomafälle ist leider nicht durchgeführt. Eine nachträgliche Einteilung ist nicht möglich, da aus den Einzelbeschreibungen der Bewußtseinszustand nicht immer deutlich hervorgeht.

Als Kriterien dienen, soweit überhaupt angeführt, die Gerhardtsche Reaktion und die Alkalireserve, in einigen Fällen die quantitative Azetonausscheidung. Klinische Einzelbefunde, insbesondere Kreislaufwerte, sind auch nur bei einzelnen Fällen angegeben.

Keiner der Fälle ist als methodisch genügend zu bezeichnen; dort, wo objektive Angaben vorhanden sind, reichen sie zur Beurteilung der in den meisten Fällen ausführlich angegebenen Therapie nicht aus: Fehlen jeglicher Befunde, Fehlen von klinischen Befunden, Angabe von chemischen Befunden in zu großen Zeitabständen oder nur vor bzw. nach Beginn der Therapie macht die Erkennung des Verlaufs unmöglich. Blutzuckerbefunde sind gar nicht vorhanden und werden auch bei der allgemeinen Angabe der Therapie nicht genannt.

Die Arbeit erbringt bei 61 Fällen von Coma den sta-

tistischen Beweis der günstigen Wirkung der angegebenen Therapie. Wegen methodischer Unzulänglichkeit ist eine Beurteilung der aufgeführten Einzelfälle nicht möglich. Die empfohlene Therapie hat als Besonderheit kleine intravenöse und subkutane Anfangsdosen bis zu 20 E Insulin jede halbe Stunde und richtet sich in ihrer Weiterführung nach Gerhardtscher Reaktion und Alkalireserve. Kohlehydratgaben (nur per os) werden in größeren Mengen erst nach 2 Tagen zur Vermeidung der Hypoglycämie für nötig gehalten. Alkalitherapie wird nicht erwähnt.

III.

Insulin in fraktionierten kleinen Dosen bzw. als Tropfinfusion mit oder ohne Kohlehydratzugaben.

Foster: The Treatment of Diabetic Coma with Insulin. Amer. Journ. of the Med. Sciences 166, 1923, S. 699.

Die Arbeit, aus der ersten Zeit der Insulintherapie stammend, will die günstige Wirkung des Insulin auch auf die Besserung des diabetischen Coma beweisen. Der Verfasser belegt seine darin vorgeschlagenen therapeutischen Angaben, die außer Insulin auch die Anwendung von Glukose und in beschränktem Maße Alkali befürworten, mit 15 Fällen, davon 8 mit gutem Ausgang.

Der Umstand, daß damals ein gewisser Mangel an verfügbarem Insulin herrschte, ergab die Anwendung von allgemein ziemlich knappen Dosen, was in einigen Fällen wahrscheinlich auch für den ungünstigen Ausgang verantwortlich ist. In 5 Fällen (5, 6, 7, 8, 12) kamen kleine fraktionierte Dosen von 5—10 E alle 2—3 Stunden zur Anwendung, dabei bildete in 3 Fällen (6, 8, 12) eine größere Dosis von 25—50 E die Einleitung.

In der vorliegenden Arbeit ist in 13 Fällen die Art und Anzahl der angegebenen chemischen und klinischen Befunde so ungenügend, daß eine einwandfreie Beurteilung der Therapie nicht möglich ist. In manchen Fällen ist die Angabe des Bewußtseinszustandes vor der Therapie das einzige Kriterium. In 2 Fällen sind vor und nach der Therapie objektive Befunde angegeben, die sich jedoch wegen der Verschiedenheit der Kriterien nicht vergleichen lassen. So bei Fall 13: Hier finden sich vortherapeutische Angaben über Temperatur, Puls, Respiration und Reflexe, während sich die Angaben nach der Therapie nur auf Blutzucker und Alkalireserve beziehen. In einem Fall (4) ist

die Dosis des Insulin nicht angegeben. Nur zwei Fälle erfüllen die obengenannten Mindestforderungen der Methodik.

Fall 3, ein Präcoma im Anschluß an eine Beinamputation: hier ist mit der zweimaligen Angabe von Blutzukker, Harnzucker und Alkalireserve deren Fallen bzw. Steigen nach 50 E Insulin bewiesen, während für das klinische Bild keine Befunde vorhanden sind.

Bei Fall 15 ergibt sich keine Beeinflussung der Harnzucker-Ausscheidung durch das Insulin. Doch muß man sich hier mit der vagen Angabe begnügen: „Harnzucker nicht verringert". Die anderen Kriterien dieses Falles kommen, mit Ausnahme der Azetonwerte, nur einmal vor Beginn der Therapie vor.

Leider kann bei keinem der 5 Fälle (s. oben), bei denen Insulin in kleinen fraktionierten Dosen angewendet wurde, infolge der beschriebenen methodischen Unzulänglichkeit die Wirkung der Therapie im einzelnen beurteilt werden. Der gute Ausgang dieser 5 Fälle (2 Präcoma-, 1 leichter und 2 mittelschwere Comafälle) berechtigt höchstens zu einem summarischen Werturteil.

Wegen der geringen Anzahl von Arbeiten, die für kleine fraktionierte Insulindosen im Coma eintreten, wäre die methodische Unanfechtbarkeit der wenigen um so wünschenswerter. Da sich die Beurteilung wegen der Vergleichsmöglichkeiten nicht allein auf den Ausgang der Fälle gründen kann, sondern gerade bei Anwendung kleiner häufiger Dosen der Verlauf berücksichtigt werden muß, ist die Arbeit von Foster für ein Urteil über diese Therapie ganz wertlos.

Diamant (aus Ljungby Länslazarett): Om Insulinbehandlung vid Diabetes. Svenska Läkartidningen B. 26, 1929, S. 1448.

In der Arbeit von Diamant werden die Grundsätze der Diabetestherapie auch auf die Comatherapie übertragen und auch hier die Anwendung kleiner subkutaner Insulingaben — bis 10E — unter Blutzuckerkontrolle empfohlen, wobei die Prognose von der 6 Stunden-Grenze abhängig gemacht wird. Leider sind keine diesbezüglichen Fälle angegeben, so daß die empfohlene Therapie nicht beurteilt werden kann. Ein nur kurz erwähnter und mit ungenügenden Angaben belegter Fall von noch dazu mit Nephrosklerose kompliziertem schweren Coma kann nicht verwertet werden.

Bennhold: Ueber das Coma diabeticum. Zbl. f. inn. Med Bd. 50, II, 1929, S. 881.

Die Arbeit von Bennhold tritt auch für die Anwendung kleiner fraktionierter Dosen ein, ohne einen brauchbaren Beitrag zu dieser Frage zu liefern. 2 Fälle sollen die therapeutischen Ansichten des Verfassers belegen. Bei Fall 1 ist nur die Methode der Insulinapplikation und der gute Enderfolg ohne nähere Angaben dargelegt. — Bei Fall 2 mit postcomatösem Kreislauftod fehlen ebenfalls alle objektiven Befunde, trotzdem zur Beurteilung mindestens die wichtigsten Angaben über Stoffwechsellage und Kreislauf nötig gewesen wären. Die allgemeine Angabe der Abwesenheit von hypoglykämischen Symptomen trägt auch nicht zur Klärung bei.

Eine Beurteilung der in der Arbeit empfohlenen Therapie ist nicht möglich. Im wesentlichen wird Insulin in kleinen Dosen nach Angabe von Holm, reichlich Traubenzucker und reichlich Alkali per os empfohlen. Die kleinen fraktionierten Insulindosen und die Zuckergaben sollen zur Schonung des Kreislaufs dienen, der seit der Insulinanwendung häufiger als früher geschädigt werde. Eine Tabelle gibt die Häufigkeit der Kreislaufkomplikationen nach Alter und Schwere des Comas an.

Ingolf: Ueber permanente Insulinzufuhr und intravenöse Tropfinfusion in der Comabehandlung. Acta Med. Scandinavica Suppl. Bd. 50, 1932, S. 217.

Die Arbeit von Ingolf will den Nachweis gewisser (im Ergebnis diskutierter) Vorteile der intravenösen Insulin-Tropfinfusion beim Coma erbringen gegenüber den üblichen Applikationsmethoden. Die Arbeit ist mit 5 Fällen belegt.

Fall 1: Schweres Coma mit letalem Ausgang. Therapie zunächst in üblicher Weise: 70 E i. v. + 70 E s. c. Beginn der intravenösen Tropfinfusion nach 5½ Stunden.

Da die Blutzuckerkurve während der Injektionstherapie nicht kontinuierlich verläuft, fehlt eine wirklich gute Vergleichsgrundlage und der Einfluß der Infusionstherapie auf den Blutzucker — der Verfasser spricht allgemein von einem „guten Effekt" — bleibt daher unbewiesen. Die Richtung der fallenden Blutzuckerkurve, soweit brauchbar, wird nicht durch die Infusionstherapie geändert. Eine Beeinflussung der Diurese ist nicht vorhanden, ihre bis

zum Nullpukt fallende Tendenz wird nicht geändert. Eine Steigerung des RR von 80 auf 100 mm Hg ist mangels einer Vergleichsperiode nicht der Infusionstherapie zuzusprechen. Die übrigen klinischen Befunde sind, da nur einmal vortherapeutisch angegeben, wertlos. Das Fehlen von Blutazidose-Werten ist in Anbetracht der Anurie ein methodischer Fehler. — Der Fall beweist keinen Vorteil der Infusionstherapie.

Fall 2: Tödliches Coma bei 67jährigen Frau trotz sofortiger Infusion von 60 E Insulin in 700 ccm physiol. NaCl-Lösung. Resultat des Verfassers: Gleichmäßige Senkung des Blutzuckers, leichte Erhöhung des RR, unbedeutende Diurese. — Wegen des sofortigen Beginns der Infusionstherapie ist keine Vergleichsmöglichkeit vorhanden; eine solche wäre nur vorhanden durch Heranziehung ähnlich schwerer Fälle, auf übliche Weise durch große Insulindosen behandelt. — Die Befunde der gleichmäßigen Blutzukkersenkung, der abnehmenden Diurese und der unbeeinflußten Azetonwerte sind wertlos, da eine Vergleichsperiode fehlt. Bei dem RR-Anstieg von 15 auf 55 mmHg bleibt die richtige Messung des niedrigen Anfangswertes fraglich. Angaben über den klinischen Verlauf fehlen fast ganz. — Der Fall ist zur Beurteilung der Infusionstherapie unbrauchbar.

Fall 3: Coma bei 61jährigen Frau, die trotz weitgehender Besserung des klinischen Bildes zum plötzlichen Herztod führte. Beginn der Therapie mit 20 E Insulin i. v. und 20 E s. c. Weiterführung nach 1¾ Stunde mit Tropfinfusion von 52 E innerhalb 6½ Stunden.

Die Zeit der Injektionstherapie dient nicht als Vergleichsperiode. Sie ist zu kurz und erfüllt hinsichtlich Zahl und Konstanz der Kriterien nicht die notwendigen Bedingungen. Die Angabe des Verfassers, daß der Blutzucker in 5 Stunden während der Infusion auf normale Werte gesunken sei, betont keine der Infusionstherapie eigentümliche Besonderheit. Weder eine Blutdrucksteigerung noch eine Tendenz dazu ist vorhanden: der Wert von 105 mm Hg wurde erst 3 Stunden nach Ende der Infusion gemessen, als schon wieder eine andere Therapie (kleine subkutane Insulindosen) im Gange war. Ebensowenig stimmt die Angabe, daß die Diurese in Gang gekommen sei: sie betrug während der 6½ Stunden dauernden Infusion nur 93 ccm, und die 4 bzw. 16 Stunden später erfolgte Ausscheidung von 150 bzw. 275 ccm muß nicht da-

mit zusammenhängen. — Die übrigen Befunde (Harnzucker, Azeton, Atmung) zeigen kein für die Infusionstherapie bemerkenswertes Verhalten. Tachykardie und tödlicher Ausgang blieben unbeeinflußt. — Der Fall beweist keinen Vorzug der Infusionstherapie.

Fall 4: Ein leichtes Coma mit nicht vollständiger Bewußtlosigkeit, kommt zur Besserung. Beginn der Therapie: 10 E Insulin i. v., 10 E s. c. Nach 2 Stunden Weiterführung mit Tropfinfusion: 99 E z. T. mit Glukoselösung in 16½ Stunden. Auch hier kann die zu kurze Injektionszeit nicht als Vergleichsperiode dienen. Das Absinken des Blutzuckers, auch hier vom Verfasser besonders erwähnt, ist ohne Besonderheit. Da die Diurese (Anfangswert 130 ccm) zunächst während der Infusion der stärker konzentrierten Lösung gesunken ist und erst nach Verdünnung wieder anstieg, kann die Flüssigkeitszufuhr an sich mehr als die Insulin-Tropfinfusion als Ursache angesehen werden. RR-Anstieg, Erhöhung der Alkalireserve und klinische Besserung müssen nicht als spezielle Wirkung der Infusionstherapie betrachtet werden, zumal eine Vergleichsperiode fehlt. Es muß bei diesem leichten Fall vielmehr angenommen werden, daß auch die übliche Therapie zum Ziel gekommen wäre. — Einen Beweis für Vorzüge der Infusionstherapie stellt der Fall nicht dar.

Fall 5: Sehr schweres Coma bei 52jährigem Mann mit Blutzuckerwerten über 1000 mg % und progressiver Verschlechterung bis zum Exitus. Therapie: zunächst 15 E Insulin i. v. + 15 E s. c. Weiterführung nach 2½ Stunden mit 220 E innerhalb 13 Stunden als i. v. Tropfinfusion. Die Injektionszeit ist, obwohl sehr kurz, zur Not als Vergleichsperiode zu brauchen. Kriterien: Blutzucker und RR-Werte.

Es ergibt sich keine Beeinflussung im Sinne einer Richtungsänderung der Blutzuckerkurve und abgesehen von einer vorübergehenden geringen Steigerung kein Einfluß auf den Blutdruck. Eine mögliche diuresefördernde Wirkung ist unklar, die 350 ccm Portion 1½ Stunden nach Infusionsbeginn kann noch der Injektionstherapie zukommen. Harnzucker- und Azetonwert dieser Portion mit nur geringer Aenderung gegenüber den Anfangswerten müssen noch auf die Injektionstherapie bezogen werden. Das Fehlen von Blutazidosewerten (abgesehen von einer Alkalireserve von 12 Vol. % zu Beginn) ist angesichts der Anurie ein methodischer Fehler. Klinisch zeigt sich wäh-

rend der Infusionstherapie trotz nachträglichen Zusatzes von Glukose und Adrenalin eine progressive Verschlechterung. Auch dieser Fall zeigt keinerlei Vorteile der Infusionstherapie gegenüber den üblichen Methoden.

Zusammenfassung:

Der Verfasser kommt zu dem Schluß, daß sich als Hauptresultat der permanenten i. v. Insulinzufuhr (= Tropfinfusion) eine gleichmäßig sinkende Blutzuckerkurve auch in solchen anurischen Comafällen ergebe, bei denen erfahrungsgemäß die übliche Therapie oft nur einen mangelhaften Effekt auf den Blutzucker habe. Demgegenüber ergibt sich in den beiden Fällen, deren Blutzuckerwerte während der Injektionstherapie für einen Vergleich in Frage kommen, keine Aenderung in der Geschwindigkeit des Absinkens als Folge der Infusionstherapie. Auch bei Fall 3 und 4 hat eine Blutzuckersenkung sofort nach Beginn der Injektionstherapie eingesetzt. Eine bessere Beeinflussung des Blutzuckers durch die Infusionstherapie gegenüber den üblichen Methoden wird durch die Arbeit nicht bewiesen. Die Möglichkeit, durch Aenderung des Tropftaktes und Verdünnung mit Glukoselösung eine Balancierung des Blutzuckers auf Normalwerten zu erreichen, kann nach Fall 4 zugestanden werden. Der Beweis, daß dies auf übliche Weise weniger gut gelingt, ist jedoch für das Verfahren nicht erbracht [3]). Betreffs des diuretischen Effektes auf anurische bzw. oligurische Comafälle ist auch nach Ansicht des Verfassers kein Schluß erlaubt. — Auf Harnbefunde, Blutdruck, Puls und übrige klinische Symptome konnte in keinem Fall eine die üblichen Methoden übertreffende Wirkung festgestellt werden, schon weil meist die nötigen Befundangaben fehlten. Die Arbeit beweist keinerlei spezielle Wirkung der intravenösen Tropfinfusion, welche deren Bevorzugung gegenüber den üblichen Methoden rechtfertigen könnte.

Bardachzi (Allg. öff. Krankenhaus in Aussig a. E.): Intravenöse Dauertropfinfusion mit Zusatz von Insulin und Herzmitteln bei Coma Diabeticum. Ther. d. Gegenw. 1934, S. 426.

Ein weiterer Beitrag zur Infusionstherapie ist die Arbeit von Bardachzi, der einen Fall von schwerem Coma mit bei üblicher Therapie fortschreitender Verschlechterung anführt.

3) Insbesondere fehlt auch ein Beweis des Wertes für die klinische Behandlung.

Bei einem Blutzuckerwert, der nach 150 E Insulin + 8 g Glukose i. v. immer noch 580 mg% betrug, wurden nach 1½ Stunden weitere 100 E zusammen mit Strophantin i. v. ohne Erfolg gegeben. Die jetzt versuchte Dauertropfinfusion zeigt folgende Zusammensetzung: 175 E Insulin, 3¾ ccm Coramin, 3¾ ccm Cardiazol, ¾ ccm Lobelin, 1 ccm Digalen: In 2 Ltr. physiol. NaCl-Lösung innerhalb von 12 Stunden infundiert.

Nach Angabe des Verfassers ergibt sich als Erfolg Besserung vor allem der Herztätigkeit, Erwachen vor 24 Stunden nach Beginn der Infusion und Senkung des Blutzuckerwertes. Nach Angabe des Verfassers ist die Frage ungeklärt, ob kontinuierliche Insulinzufuhr oder die Herzmittel den Erfolg herbeiführten.

Als „Erfolg" der Injektionstherapie, für deren Zeitraum nur ein Blutzuckerwert vorhanden ist, wird die allgemeine Angabe „Verschlechterung" gemacht, ohne sie zu belegen. Diese Zeit ist daher als Vergleichsperiode unbrauchbar. Auch die günstige Wirkung der Tropfinfusion ist zu wenig belegt; es ist nur ein Blutzuckerwert (280 mg %) angegeben. Es ist wahrscheinlich, daß die Tropfinfusion die Ursache der Besserung ist, ein Beweis ist durch die Arbeit wegen ihrer methodischen Unzulänglichkeit nicht erbracht.

IV. Abweichende Behandlungsmethoden.

Arbeiten über Comatherapie bei Komplikation mit anderen Krankheiten. Rein statistische Arbeiten.

H. Groebel (aus Med. Univ. Klinik Leipzig: Morawitz, Dissertation 1931): Beiträge zur Behandlung des Coma diabeticum, Vergleichende Betrachtung an Hand des Materials der Leipziger Klinik, 1923—31.

An Hand von 112 Comafällen der Leipziger Klinik von 1923 bis 1931 untersucht der Verfasser unter Zugrundelegung des Ausgangs der Fälle die Frage, ob — eine übliche Insulintherapie vorausgesetzt — die Flüssigkeitszufuhr während des Coma in Form „kleiner" oder „großer" Infusionen bessere Resultate ergibt. Als „kleine Infusion" gilt eine intravenöse Traubenzuckerzufuhr von 25 bis 50 ccm, als große Infusion die intravenöse Zufuhr von 1000 bis 1500 ccm Normallösung.

Als notwendige Insulindosis werden 100 bis 150 E

genannt. Da für beide Methoden die gleiche Anzahl von Fällen zur Verfügung steht, je 56, ergibt sich eine zahlenmäßige Vergleichsmöglichkeit, aus der ein klarer Vorteil der sog. kleinen Infusion resultiert. Bei einer Gesamtmortalität von 60 unter 112 Fällen kamen nach Anwendung der großen Infusion 37, nach der kleinen Infusion nur 23 Fälle ad exitum. Unter Berücksichtigung der vortherapeutischen Dauer des Coma kommt der Verfasser an Hand einer zweiten Tabelle zu folgendem Ergebnis:

Die 6-Stunden-Grenze erwiest sich für beide Infusionsmethoden als gleich günstig mit je 2 erst 24 Stunden später eingetretenen Todesfällen.

Für die 12-Stunden-Grenze zeigt sich eine Ueberlegenheit der kleinen Infusion (10 gegen nur 8 Todesfälle).

Für die 24-Stunden-Grenze ist die Prognose der beiden Methoden infaust.

Auf Grund dieser Ergebnisse wird folgender Therapievorschlag gemacht: Insulindosierung auf Grund der Blutzucker- und Harnzuckerwerte. Kleine Traubenzucker-Infusionen bis zum Erwachen, später Flüssigkeit + Kohlehydrate per os. Cardiaca.

Nach der Definition der großen und kleinen Infusionen behandelt die Arbeit die Frage der intravenösen Kohlehydratgaben im Coma gegenüber bloßer Flüssigkeitszufuhr und kommt zum Resultat eines deutlichen Vorteils der Kohlehydratgaben. Dieser wesentliche Unterschied zwischen „kleiner" und „großer" Infusion, der also mehr qualitativer als quantitativer Art ist, müßte in der Arbeit besser herausgestellt sein, unbeschadet der Rolle, welche die Flüssigkeitsmenge der großen Infusion für den Kreislauf spielt.

Das Ergebnis der zweiten Tabelle, welche die therapeutischen Ergebnisse in Bezug auf die Dauer des Coma zeigt, ist nicht ganz einwandfrei, da wegen der verschiedenen Anzahl der für beide Methoden verfügbaren Fälle ein Vergleich nicht möglich ist, ein Nachteil, der sich aus der Unmöglichkeit ergibt, die Dauer des Coma in allen Fällen zu bestimmen.

Außerdem scheinen die Ergebnisse der beiden Infusionsmethoden zu wenig in Beziehung gesetzt mit der übrigen Therapie, insbesondere der Insulindosierung, welche die Ergebnisse zweifellos stärker beeinflussen kann als die behandelten Infusionsmethoden.

Die Arbeit läßt für die zusätzliche Comatherapie gewisse Schlüsse zu [4]).

Lauritzen: Coma diabeticum. Behandlung mit Insulin-Adrenalin. Klin. Wschr. 1923, II, S. 1540.

Die Arbeit von Lauritzen, aus der ersten Zeit der Insulintherapie, beurteilt die Brauchbarkeit des Insulin beim Coma diabeticum an Hand eines Falles von kindlichem Coma. Verfasser macht das Insulin für rasches Sinken von Blut- und Harnzucker sowie der Azidose verantwortlich. Er gibt der Alkalitherapie bei der Comabehandlung jedoch die wichtigste Rolle, besonders im Anfangsstadium des Coma, und empfiehlt Insulin erst bei ungenügendem Erfolg. Als Nachteile des Insulin werden genannt: eine diuresehemmende und eine das Erbrechen fördernde Wirkung sowie die ungünstige Wirkung großer Dosen auf das Herz.

Im angeführten Fall handelt es sich um ein Coma bei einem 4jährigen Kind mit charakteristischen Symptomen im somnolenten Stadium, also Präcoma. Zunächst wurde nur Alkali gegeben und Herztonika, bei Nahrungsentzug; erst nach 12 Stunden wurden unter Beibehaltung der Alkalitherapie 4 E Insulin gegeben.

Eine Beurteilung der Alkalitherapie allein ist unmöglich, da keine Befunde angegeben sind. Die Wirkung der folgenden Insulintherapie ist, da Befunde erst mit ihrem Einsetzen angegeben sind, nicht von der gleichzeitigen Alkalitherapie zu trennen. Die Harnreaktion wird schon am 2. Tag alkalisch trotz positiver Legal- und Gerhardtscher Probe bei sinkendem Blutazeton. Das rasche Absinken des Blutzuckers von 219 mg % auf 77 und von 119 auf 95 mg % mit nur 4 bzw. 2 E Insulin kann, da es sich um ein erst 4jähriges Kind handelt, nicht als allgemeiner Maßstab der Insulinwirkung dienen. Die Menge der beigegebenen Kohlehydrate konnte wegen Erbrechen nicht bestimmt werden. Ebensowenig kann auch die am 2. Tag, 12 Stunden nach einer Insulingabe von 2 E aufgetretene Hypoglykämie für eine allgemeine Gefährlichkeit dieser Therapie sprechen. Diese Hypoglykämie, deren Bestehen durch eindeutige klinische Symptome und den therapeutischen Erfolg von Zucker und Adrenalin bewiesen wird,

4) Der durch eine unvermeidliche Inhomogenität der mitgeteilten Fälle bedingte Fehler wird durch ihre große Zahl auf eine erträgliche Grenze reduziert.

ist nicht durch einen Blutzuckerwert belegt. Der am 5. Tag — nach 4tägigem Aussetzen des Insulin — erfolgte Herztod kann die Ansicht des Verfassers von ungünstiger Insulinwirkung auf das Herz nicht bekräftigen. Erbrechen bestand vor, während und nach der Insulitherapie, ist also auch nicht als besondere Insulinwirkung zu bezeichnen. Außer einer Bemerkung über das Ingangkommen der Diurese am Anfang, wird über eine Verminderung derselben in der Insulinperiode nichts gesagt.

Trotz der Wichtigkeit, welche der Verfasser der Alkalitherapie zuspricht, gibt er bei dem mitgeteilten Fall nicht die Möglichkeit einer Beurteilung derselben. Die Arbeit ist daher wertlos.

Byrom: The Fluid Factor in the Treatment of neglected Diabetic Coma. Lancet 1934, I, S. 446.

In der Arbeit von Byrom werden außer der üblichen Insulintherapie Kochsalzinfusionen empfohlen. Außerdem empfiehlt der Verfasser hypotonische Kochsalzlösung mit Glukose per os statt des sonst üblichen reinen Wassers.

Bei zwei Fällen von fortgeschrittenem Coma wird das Verhalten des Kochsalzes dabei zahlenmäßig dargestellt, ohne daß aber die Wirkung der Therapie berücksichtigt ist.

Die Arbeit hat wegen Fehlens belegender Fälle keinen beweisenden Wert.

Warburg (Kommunehospital Copenhagen): Some cases of Diabetic Coma complicated with uraemia and some Remarks on the previous history of the Diabetic Coma. Acta Med. Scand. 1925, Bd. 61, S. 301.

Verfasser fordert wegen der Herz- und Nierenschädigung durch die Azidose eine frühzeitige Insulinbehandlung und zitiert einige Autoren, die bei Nierenbeteiligung Wert legen auf Diuretica, Infusionen und Cardiotonica. — Der Blutzucker wird als einzig sicherer Comabefund betrachtet, und der Verfasser sieht — im Gegensatz zu Naunyn — auch bei fehlender Glykosurie, Azetonurie und bei hohem Rest-N einen hohen Blutzuckerwert als Beweis eines primär diabetischen Coma an.

Es folgen vier Fälle von Coma mit Nierenbeteiligung. Bei keinem ist die Beurteilung der therapeutischen Wir-

kung wegen der Komplikation und wegen Fehlens wesentlicher Kriterien einwandfrei möglich.

Bei Fall 1 besteht der Eindruck einer zu niedrigen Insulindosierung, der sich aber nur auf Blutzuckerwerte stüzen kann. Erst am 4. Tag, nach 63, 63, 72 und 54 E, erfolgt ein endgültiges Absinken von 670 auf 240 mg %, ohne Angabe des klinischen Verlaufs, was besonders bei dem weiteren Absinken auf hypoglykämische Werte ein Mangel ist. Wegen der fehlenden Ketonurie wären Bestimmungen der Blut-Azidose erforderlich gewesen. Der Blut-Harnstoffwert ist nur einmal angegeben.

Im Fall 2 erscheint auch die Insulindosierung zu gering, wofür neben den hochbleibenden Blutzuckerwerten erst nach 3 Tagen beginnende klinische Besserung spricht. Hier ist ebenso wie im vorigen Fall wegen der ganz ungenügenden Angaben des klinischen Verlaufs und wegen Fehlens von Azidosewerten im Blut eine Beurteilung der Comabeeinflussung durch die Therapie nicht möglich. Die Trennung von urämischer und diabetischer Komponente ist nicht möglich.

In den Fällen 3 und 4 ist das Vorherrschen der Urämie durch die Autopsie sichergestellt und wird auch im Fall 3 durch die abnehmende Diurese bei fehlender Ketonurie bestätigt. Da in beiden Fällen eine Bestimmung der Blutazidose fehlt, bleiben als Kriterien für die Comatherapie nur die Blutzuckerwerte und sehr mangelhafte klinische Angaben. Hiernach wurde bei Fall 3 eine geringfügige klinische Besserung erzielt, während der Blutzucker, wohl infolge der ungenügenden Insulinmengen, nur unwesentlich gesunken ist. Die Wirkung der anfangs gegebenen 10 g Glukose kann mangels Vergleichsperiode nicht beurteilt werden. — Fall 4 blieb klinisch und chemisch von der Therapie unbeeinflußt. Die Insulindosierung betrug im Fall 3 76 E in 24 Stunden, im Fall 4 141 E (1 E des verwendeten Präparates Diasulin entspricht 9 klinischen E).

Die methodischen Mängel machen, abgesehen von der unbeeinflußbaren Nierenkomplikation, die beiden letzten Fälle zur Beurteilung ungeeignet.

Zusammenfassung:

Die Arbeit ist wegen mangelhafter Methodik und der Unmöglichkeit der Isolierung der diabetischen von den urämischen Erscheinungen zur Beurteilung der Comatherapie nicht geeignet.

Feinblatt-Shermann (Brooklyn): Ein Fall von gebessertem diabetischen Coma nach kombinierter Insulin-Bluttransfusionsbehandlung. The Journ. of Laboratory and Clinical Medicine, Bd. 11, I, S. 63.

Im allgemeinen Teil der Arbeit werden nach Erwähnung von Arbeiten über erfolglose Anwendungen der Bluttransfusion die Ueberlegungen angeführt, auf Grund derer man sich in dem vorliegenden äußerst schweren Fall von Coma diabeticum zu dieser Behandlungsmethode entschlossen hat. Der Verfasser glaubt auch exogene Blutzufuhr im Coma außer der Vermeidung der Austrocknung und einer Vermehrung des Pufferungswertes auch eine Hebung der Oxydationsvorgänge durch die Vermehrung von Sauerstoffträgern zu erreichern, was aber — wie die Mißerfolge der alleinigen Bluttransfusion bestätigen — erst durch die Verbindung mit Insulin ausgenützt werden kann.

Einer isolierten Kritik der Transfusionswirkung beugt der Verfasser durch die Bemerkung vor, daß eine isolierte Betrachtung der Wirkung von Insulin und Bluttransfusion nicht möglich ist. Doch wird die klare und prompte Wirkung der Transfusion betont, die, trotzdem im allgemeinen ein Einzelfall kein Urteil erlaubte, in diesem Fall als wichtiges Moment der Heilung anzusehen sei.

Bei dem vorliegenden Fall, einem schweren Coma bei einem 10jährigen Knaben, ist eine Beurteilung der Therapie während des Bestehens des Coma nur auf Grund allgemeiner klinischer Angaben möglich; Blutzucker-, Harnzucker- und Azidosewerte sind nur je einmal vor Beginn der Therapie und nach dem Erwachen aus dem Coma angegeben. Die gesamte Therapie: 170 E Insulin in 12 Stunden, 500 ccm Blut und einige Na-Cl-Infusionen, bewirkte neben vollständiger klinischer Besserung einen Blutzuckerabfall von 666 auf 110 mg % und einen Anstieg der Alkalireserve von 7 auf 50 Vol. %.

Da nach insgesamt 110 E Insulin 2¾ Stunden nach Therapiebeginn eine, wenn auch geringfügige Besserung des Bewußtseinszustandes statthat — andere Kriterien sind nicht angegeben —, kann die nach der eine halbe Stunde später erfolgenden Bluttransfusion eintretende, allerdings sehr auffallende Besserung nicht eindeutig als deren Folge angesprochen werden. Die Besserung von Bewußtsein und Puls nach der zweiten Bluttransfusion kann dagegen als ihre Folge angesehen werden, da ihr

trotz 35 E Insulin eine Verschlechterung vorausging. Doch hat diese Beurteilung nur beschränkte Gültigkeit, da die allgemeinen klinischen Angaben nicht dazu genügen und Zwischenwerte von Blutzucker und Azidose nicht angegeben sind. Infolge dieses Mangels sind auch die 3½ Stunden nach der letzten Insulinjektion auftretenden Zeichen von Hypoglykämie nicht bewiesen.

Zusammenfassung:

Wegen ungenügender Angabe von Befunden kann die Arbeit nicht als Beweis für eine spezifische Wirkung der Bluttransfusion bei diabetischem Coma dienen. Die Ansicht des Verfassers, daß eine Isolierung der Wirkung von Insulin und Bluttransfusion unmöglich sei, kann aus demselben Grunde nicht voll bestätigt werden.

Violin (aus der I. Med. Klinik Wien: Wenckebach): Prognose des Coma diabeticum in der Vorinsulinzeit und bei Insulintherapie. Wiener klin. Wschr. 1926, Bd. 39, 2, S. 1304

Die Arbeit von Violin enthält in tabellarischer Uebersicht statistische Vergleichszahlen für das diabetische Coma aus den Jahren 1912/13 und 1924/25.

Aus Tabelle 1 ergibt sich für 2 Jahre der Vorinsulinperiode eine Mortalität des Coma diabeticum von 52 % und für 2 Jahre der ersten Insulinzeit eine Mortalität von 24 %. — Aus Tabelle 2 ergibt sich eine Mortalität im ersten Anfall von 61 % in der Vorinsulinzeit gegen 24 % während zweier Jahre der Anfangszeit der Insulinanwendung. — Aus Tabelle 3 ergibt sich eine Erhöhung der mittleren Lebensdauer nach dem ersten Comaanfall von 28 Tagen bei Männern und 27 Tagen bei Frauen auf 260 Tage bei Männern und 84 Tage bei Frauen bei Gegenüberstellung der Vorinsulin- und der Insulinperiode.

Das Ergebnis der Tabellen 1 und 2 ist irreführend, weil keine Angaben über die Schwere des Coma gemacht sind bzw. weil nach dem günstigen Ergebnis zu urteilen, Präcoma- und Comafälle zusammengerechnet wurden. Bei getrennter Betrachtung ergibt sich nach Bertram für das Vollcoma ein bedeutend ungünstigeres Ergebnis für die Vorinsulinzeit und auch für die Insulintherapie. Auch für die Tabelle 3 ergäbe sich bei Trennung in Coma und Präcoma ein klares Bild, da ein Präcoma mit seiner geringeren Stoffwechsel- und Kreislaufschädigung eine längere Ueberlebensdauer erlaubt als ein echtes Coma. — Auch

das Verhältnis der Comafälle bei Männern und Frauen würde durch die Unterteilung in Coma und Präcoma wahrscheinlich eine Verschiebung erfahren.

Aus den Tabellen geht auch nicht hervor — was besonders für Tab. 3 in Frage kommt —, ob Todesfälle an Komplikationen, die nicht als Comatodesfälle zu rechnen wären, und Kreislauftodesfälle als unmittelbare Comafolge berücksichtigt wurden.

Der statistische Nachweis, daß der insulinbehandelte comatöse Diabetiker den Eintritt ins Coma länger überlebt als ohne Insulin, und daß die Coupierung eines Coma mit Insulin öfter möglich ist als ohne Insulin, ist durch die Arbeit trotz ihrer angeführten Mängel erbracht.

David: Insulin und Coma diabeticum. Ther. d. Gegenw., 1928, S. 56.

Die Arbeit von David weist an Hand von 54 Fällen statistisch nach:

1. Den Unterschied der Prognose bei Coma und Präcoma: Von 54 Fällen von Coma und Präcoma (bei 41 Pat.) wurden 39 gerettet bei 20 Todesfällen. Auf 16 Präcomafälle kommt nur 1 Todesfall, während 38 Vollcomafälle 14 Todesfälle aufweisen.

2. Den wesentlichen Einfluß von Umbers 6 Stunden-Grenze auf die Prognose, wobei in der Statistik mit Recht 5 Fälle mit nichtdiabetischen Komplikationen unberücksichtigt sind. Es ergeben sich folgende Werte:

	6 Std.-Grenze	12 Std.-Gr.	12 Std.-Gr.
Zahl	25	2	6
gestorben	2	1	6

Die Folgerung, daß innerhalb der 6 Stunden-Grenze eine verhältnismäßig sehr große Aussicht auf Rettung besteht, ist somit richtig, ebenso die infauste Prognose der zu spät behandelten Fälle.

3. Der Versuch, die Prognose in Beziehung zur Dauer des bestehenden Diabetes zu setzen, ist nicht einwandfrei, da für die beiden Gruppen (länger und kürzer als 2 Jahre) nicht die gleiche Anzahl Fälle zur Verfügung stehen und bei deren geringer Zahl ein prozentualer Vergleich nicht in Frage kommt.

Die beiden ersten Statistiken sind ein brauchbarer Beitrag zur Klärung der bei Insulintherapie die Prognose des Coma beeinflussenden Momente. Die letzte Statistik ist methodologisch nicht einwandfrei.

Curtis u. Dixson (New England Deaconeß Hosp. Boston): Extreme Hyperglycemia in Diabetic Coma with recovery. Journ. of the Amer. Med. Assoc. Bd. 90, 1928, II, S. 1115.

Es wird ein Fall mitgeteilt, dessen Behandlung bei schon ausgebrochenem tiefen Coma und 24 Stunden nach Beginn des Präcoma einsetzte. Es ist wegen seines hohen Blutzuckerwertes von 1620 mg % bemerkenswert. Alkalireserve 13 Vol. %. Die Mitteilung der chemischen und klinischen Daten ist vollständig.

Der Fall kommt zur Heilung bei Behandlung mit Insulin ohne Kohlehydrate während der ersten 8 Stunden: Insulindosis 225 E s. c. während der ersten 8 Stunden in Dosen von 20 E halbstündlich, später weniger. Der Blutzucker sinkt in 24 Stunden von 1620 auf 130 mg %, die Alkalireserve steigt von 13 auf 48 Vol. % in gleichmäßiger Kurve. Welchen Anteil die zusätzliche Therapie (Wärme, Magenausheberung, Hypodermoklyse, Adrenalin, Coffein) am Erfolg hat, ist nicht zu ermitteln.

Als klinisches Endergebnis ist nur das wiederhergestellte Bewußtsein angegeben, das Fehlen von Kreislaufbefunden ist bei der hochgradigen Stoffwechselstörung ein Mangel der Arbeit.

Wegen des bei dem beschriebenen Fall bestehenden extrem hohen Blutzuckerwertes, ist man nicht geneigt, die Besserung mit dem Verzicht auf exogene Kohlehydratgaben in Zusammenhang zu bringen. Daß die Besserung jedoch so zustandegekommen ist, muß betont werden. Außerdem zeigt die Arbeit die günstige Wirkung fraktionierter subkutaner Insulindosen auch bei schwerstem Coma.

Labbe u. Boulin: Rolle des cardio-vasculären Kollapses bei gewissen Formen von diabetischem insulinrefraktärem Coma. Presse Médicale 1928, 36, 1, S. 257.

In der Arbeit werden drei Fälle von diabetischem Coma beschrieben, bei denen der Tod an cardiovasculärem Kollaps eingetreten ist, nachdem die Azidose durch die Insulinbehandlung gebessert worden war.

Im ersten Fall, einem klassischen, voll ausgebildeten Coma wurden in 13 Stunden 440 E Insulin gegeben, worauf die Azidose — nur durch die Gerhardtsche Reaktion belegt — sich verminderte. Die Befunde, welche zum Beweis des Versagens des Herzens angeführt sind: Cyanose, Tachykardie bis 150, Maximalblutdruck von 6 „au Vaquez", wurden nach Angabe des Verfassers durch folgende

Therapie nicht beeinflußt: 20 gtt. Digitaline, ½ mg Ou baïne, 1 mg Adrenalin, 1 Ltr. Traubenzuckerlösung.

Fall 2, ebenfalls ein Vollcoma, ist durch Fehlen von Kußmaulscher Atmung und Bulbushypotonie nicht typisch, aber durch Glykosurie und Säureausscheidung bewiesen. 300 E Insulin bewirken das Verschwinden derselben. Der folgende Herzkollaps ist wieder durch Puls- und Blutdruckbefunde belegt und war auch refraktär gegen jede Therapie.

In diesen beiden Fällen zeigen die Puls- und Blutdruckbefunde ein Vorhandensein der Kreislaufschwäche schon während des azidotischen Zustandes, während im folgenden dritten Fall dieselbe erst nach der Besserung erscheint. Hierbei handelt es sich um ein nach vollständiger Besserung auf Grund einer Infektion nochmals aufflammendes Coma, das mit stündlich 20 E beherrscht wird, belegt durch Gerhardtsche Reaktion. Die Alkalireserve ist, da nur einmal angegeben, nicht zu verwenden.

Bei den ersten beiden Fällen sind die Kreislaufbefunde genügend oft angegeben, so daß ein Urteil über den Beginn des Syndroms sowie über die Unbeeinflußbarkeit durch die Therapie möglich ist. Bei dem dritten Fall fehlen Blutdruckwerte — um so eigenartiger, da der Verfasser besonders auf die Wichtigkeit der Blutdruckmessung im diabetischen Coma hinweist.

Auch die Angaben der klinischen und chemischen Befunde sind für den Zweck der Arbeit ausreichend, deren Hauptgewicht auf der Beurteilung des cardio-vasculären Syndroms liegt. Die prognostischen und therapeutischen Schlußfolgerungen gelten mit der Einschränkung des geringen Materials: Die Prognose ist infaust, auch bei Besserung der Azidose; Insulintherapie ist angezeigt bis zu ihrem Verschwinden. Salz-, Zucker- und Bikarbonatlösungen zur Aufrechterhaltung der Diurese. Da die übliche Herztherapie versagt, wird Adrenalin in Ueberdosen (bis 10 mg!) empfohlen, worauf der Verfasser Hoffnung setzt, was er aber noch nicht erprobt hat.

Julius Kleeberg: Zur Behandlung des Coma diabeticum und comaähnlicher Zustände. Zt. f. klin. Med. Bd. 113, S. 255; 1930.

Verfasser verbindet eine Obstdiät mit einer konsequenten Comatherapie. Mitteilung von 4 Fällen.

Fall A. K. kommt ad exitum. Behandlung im Coma

mit großen Dosen Insulin, Tropfinfusion von Lävulose, Hexeton, Digupurat, Strychnin, Coffein intr., Campher, Adrenalin, NaCl-Infusion, Traubenzucker subkutan. Das Coma bestand schon 24 Stunden vor Beginn der Therapie.

Fall R. St. kommt ad exitum. Behandlung im Coma mit großen Dosen Insulin — Traubenzuckerlösung — Campher — Digipurat — Coffein — Cardiazol — Hexeton — Strychnin — Fruchtsaft (2 Apfelsinen, 1 Citrone) — Mokka — Fruchtsaft — 1 Banane — Fruchtsaft. — Der Mann war Alkoholiker, erst nach ausgebrochenem Coma in die Klinik eingeliefert.

Fall E. F. Wird im beginnenden Coma eingeliefert, erhält sofort eine entsprechende Behandlung; hier wird gleich zu Beginn der anderen Therapie Obst und Hafer verabreicht. Die genaue Abfolge der Behandlung läßt sich aus der zu allgemeinen Mitteilung nicht ersehen. Gerade hier, wo Verfasser einen neuen Weg einschlägt, wäre eine genaue Mitteilung der verabreichten Dosen und die dazugehörige Zeitangabe unerläßlich gewesen. — Weiterhin läßt sich der Fall schlecht mit den vorausgehenden vergleichen, da dieser frühzeitig zur Behandlung kommt, während bei den anderen Fällen schon längere Zeit verstrichen ist, bei einem schon 24 Stunden!

Fall A. H. kommt im präcomatischen Stadium zur Behandlung. Auch hier ist die Therapie nicht exakt mitgeteilt. Verfasser teilt nicht mit, wieviel Fälle eigentlich auf diese Weise behandelt wurden und welche Erfolge und Versager zu verzeichnen sind. Es werden im weiteren ziemlich allgemeine Angaben über die Art der Therapie überhaupt gemacht, ohne sie durch Fälle zu belegen. Er zieht kein Fazit.

Die Arbeit ist unbrauchbar, weil Verfasser die Zahl der behandelten Fälle nicht angibt, die mitgeteilten Fälle in sich zu ungleich sind. Die Fälle, die letal enden, sind beide spät zur Behandlung gekommen, die beiden günstig verlaufenen Fälle kamen frühzeitig in Behandlung. Bei dem zweiten Fall war der Diabetes noch mit Alkoholismus kompliziert. Ferner weil der Verlauf der Therapie nicht klar ersichtlich wird und weil die objektiven Kriterien völlig vernachlässigt sind.

Lemann: Futility of Alkali-Treatment in Diabetic Coma. Amer. Journ. of Med. Sciences, Bd. 180, 1930 II, S. 266.

In der Arbeit soll an Hand der in der Literatur veröffentlichten und der eigenen Fälle des Verfassers die

Nutzlosigkeit der Alkalibehandlung bei diabetischem Coma gezeigt werden.

Bei den 47 Comafällen bei 34 Pat. des Verfassers wurde nur in 6 Fällen Alkali gegeben, und zwar nur in der ersten Insulinzeit zugleich mit Insulinbehandlung und nur in Mengen von 4 g täglich Natrium bicarnonat. Von den 5 Todesfällen kommen 2 auf die mit Alkali behandelten Comafälle.

Ein zahlenmäßig nicht angegebener Teil der Fälle stellt jedoch Präcoma dar mit den vom Verfasser angegebenen Kriterien: Kußmaulsche Atmung, Benommenheit und niedere Alkalireserve. Infolgedessen ist die mit ca. 10 % angegebene Mortalität ungünstiger.

Verfasser stellt den 6 Insulin - Alkali behandelten Fällen mit 2 Todesfällen die 41 Nur-Insulin-behandelten mit 3 Todesfällen gegenüber, rechnet von diesen noch 2 innerhalb zwei Stunden nach der Aufnahme gestorbene Fälle ab und kommt bei der reinen Insulintherapie bei 41 Fällen mit 1 Todesfall auf die günstige Mortalitätsziffer von 2,4 %. — Dieses Verfahren ist in mehrfacher Hinsicht anfechtbar:

1. Es geht aus der Arbeit nicht hervor, wie in den beiden Gruppen das Verhältnis von Coma- und Präcomafällen ist, was in der Hauptsache die Prognose bestimmt.

2. Von den beiden Todesfällen bei den 6 mit Alkali behandelten Comafällen ist der eine auf zu geringe Insulindosen zurückzuführen. Der andere Exitus ereignete sich im 3. Comaanfall bei derselben Patientin. Da somit die besonders ungünstigen Umstände bekannt sind, können diese Todesfälle nicht als Vergleichsfälle dienen.

3. Es besteht kein Grud, von den 3 Todesfällen der reinen Insulintherapie die beiden kurz nach der Aufnahme gestorbenen Fälle abzuziehen.

4. Mit Ausnahme des zur Alkali-Gruppe gehörenden Falles mit chronischer Nephritis geht die Verteilung der angegebenen 14 Komplikationen auf die beiden Gruppen aus der Arbeit nicht hervor.

Es werden noch zwei Einzelfälle angeführt, die trotz bestehender Komplikationen durch Insulin allein aus dem Coma erwachten: Im ersten Fall eine chron. Herz- und Nierenerkrankung, im zweiten Fall ein wahrscheinlich durch das Coma selbst hervorgerufener Nierenblock mit Rest N-Werten von 100 mg %, die erst einen Monat nach Normalisierung der Alkalireserve zurückgingen. Verfasser

glaubt infolge der erfolgreichen Insulinbehandlung ohne Alkali an die ausreichende Wirkung des Insulin allein zur Bekämpfung auch einer nicht im Wesen diabetischen, sondern einer anderen Azidosis, die durch hypothetische Säurekörper bei einer gleichzeitig bestehenden chronischen Nierenerkrankung entstehen soll. — Eine bei der letzten Patientin 12 Stunden vor Beginn der Insulintherapie vorgenommene intravenöse Alkaliinfusion war ganz wirkungslos.

Verfasser kommt zum Schluß, daß Alkali, auch in kleinen Mengen, nichts nutzt und dabei Schaden stiften kann. Die Nutzlosigkeit wird an Fällen aus der Literatur und an 6 eigenen Fällen gezeigt. Für die angeführten Nachteile der Alkalitherapie: Konvulsionen verursacht durch Hirnhautödeme, Flüssigkeitsretention im Körper, hat der Verfasser in seinen eigenen Fällen keinen Anhaltspunkt.

Tannhauser-Fried: Insulinmangelcoma und Insulinrefraktäres Coma im Verlaufe eines Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 1933 I, S. 252.

Es handelt sich um die Beschreibung von zwei Attaken von Coma diabeticum bei derselben 65jährigen Patientin.

Das erste Coma mit tiefer Bewußtlosigkeit, typischer Atmung und Zeichen eines stark angegriffenen Kreislaufs wurde nach 2 Tagen mit dem hohen Blutzuckerwert entsprechenden großen Insulindosen beseitigt. Innerhalb der ersten 6 Stunden stieg der Blutzucker — trotz der in derselben Zeit gegebenen 250 E und vorher gegebenen 30 E Insulin — von 673 auf 896 mg %, um dann innerhalb der nächsten 6 Stunden und weiteren 320 E (insgesamt 600 E Insulin) auf 267 mg % abzusinken. Der anfängliche Anstieg dürfte auf den vorher und inzwischen rektal zugeführten Zucker zurückzuführen sein (insgesamt 300 g). Jedenfalls geht das normale Ansprechen auf Insulin aus den folgenden Blutzuckerwerten, die trotz gleichzeitiger Kohlehydratdiät 35 mg % erreichen, und aus der Beseitigung des Coma klar hervor. — Auch die Azidose, nur an den qualitativen Harnproben gemessen, verschwindet. Die etwaige Wirkung des zusammen mit dem Zucker (nur 12 g im ganzen) per os gegebenen Natriumbicarbonat ist ohne Bestimmung der Alkalireserve nicht zu erkennen.

Diesem Fall, bei dem eine sehr gute Insulinwirkung bewiesen ist, folgt nach etwa anderthalb Monat bei der-

selben Patientin eine zweite Attacke von diabetischem Coma, das auf höchste Dosen Insulin fast nicht ansprach und zum Tode führte. — Nachdem bis zum Vortag eine Steigerung der Azetonausscheidung von 1,54 auf 31,5 g (in 3 Tagen) stattgefunden hatte, stieg der Blutzucker von diesem Tag an bei 63 g Nahrungskohlehydraten trotz 280 E Insulin von 360 auf 412 mg % an und bis zum folgenden Tag unter Entwicklung des Coma bei 350 E s. c. und 10 E i. v. auf 950 mg %. Mit 200 E i. v. wurde der Blutzucker nur bis 812 mg % gedrückt, ging dann in 8 Stunden mit weiteren 750 E i. v. auf 430 mg % zurück, um trotz weiterer 170 E i. v. in 3 Stunden wieder auf 530 mg % zu steigen, worauf der Exitus erfolgte. — Die Gesamtmenge Insulin betrug am letzten Tag 1060 E i. v.

Da Urinuntersuchungen unmöglich waren, wäre die Bestimmung der Alkalireserve während des Coma notwendig gewesen.

Die Kenntnis des Grades der Azidose bei diesem vollständig ohne Kohlehydrate behandelten Coma wäre für die Frage der Ursache des insulinrefraktären Verhaltens sehr wichtig.

Wegen der Angabe von 94 mg % Rest N bei fehlender Harnuntersuchung ist der Verdacht auf eine komplizierende Nierenbeteiligung nicht auszuschließen.

Verfasser will das Vorhandensein eines absolut insulinrefraktären Coma zeigen, was durch die bei genügend häufiger Kontrolle hochbleibenden Blutzuckerwerte bei exzessiv hohen Insulindosen bewiesen ist. Er ordnet diesen Fall in eine besondere, von den übrigen Fällen von Insulinresistenz abweichende Gruppe ein, wobei der Hauptunterschied darin besteht, daß als äußere Ursache keine interkurrente fieberhafte Erkrankung besteht. Eine interkurrierende nichtfieberhafte Nierenerkrankung ist jedoch nach den angegebenen Befunden nicht sicher auszuschließen.

Adlersberg u. Porges: Ueber Insulinrefraktäres Coma Diabeticum. Klin. Wschr. 1933 I, S. 979.

Zur Ergänzung der in der Arbeit von Thannhauser angeführten, wegen zu geringer Insulindosen bzw. methodischer Unzulänglichkeit nicht anerkannten Fälle von absoluter Insulinresistenz wird dieser Fall beschrieben.

Der durch Basedow komplizierte Fall benötigte schon bei einem früheren Klinikaufenthalt zur Einstellung eines

mittleren Diabetes sehr hohe Insulindosen. Nach 2½ Monaten gelingt zunächst die Wiederherstellung aus einem Präcoma in zwei Tagen. Die Therapie des 1. Tages ist mangels Angaben über Blutzucker und Azidose nicht zu beurteilen. — Am 2. Tag erfolgt Besserung mit Blutzucker-Abfall von 700 auf 400 mg % bei 440 E Insulin, zugleich klinische Besserung bei unbekanntem Azidosegrad. Nach den folgenden zwei Tagen mit 280 bzw. 150 E Insulin ohne Blutzuckerbestimmung erfolgt erneuter Ausbruch des Coma — infolge der Angabe „Somnolenz" als Präcoma zu werten. — Bei einem Blutzucker-Abfall von 642 auf nur 560 mg % mit 530 E Insulin ohne Kohlehydrate ist der Fall eindeutig insulinrefraktär. Zur Beurteilung der Stoffwechsellage und der Ursache fehlt die Alkalireserve. Inwieweit der Morbus Basedow oder vielleicht eine in der Vorgeschichte stattgefundene Insulinmastkur für das refraktäre Verhalten in Betracht kommen, ist nicht zu ersehen.

Folgende Arbeiten sind für eine Beurteilung ungeeignet, da weder Einzelfälle noch statistische Angaben zur Verfügung stehen:

Schittenhelm: Beobachtungen über Insulinwirkung im diabetischen Coma (Referat in der Sitzung der Med. Gesellschaft Kiel 1926). Klin. Wschr. 1927, Bd. I, S. 140.

Richter: Die Traubenzuckertherapie vor und seit der Insulinära. Fortschr. d. Ther. 1930, Bd. 6, S. 43.

Wiechmann: Behandlung der Komplikationen der Zuckerkrankheit. Abschnitt: Comatherapie. Fortschr. d. Ther., Bd. 11, 1935, S. 167.

Tiemann: Abgrenzung des Coma hyperglycaemicum vom Coma hypoglycaemicum und deren Therapie. Ztschr. f. ärztl. Fortbildung 1935, H. 4, S. 105.

Bei folgenden Arbeiten ist die empfohlene Therapie durch ganz summarische Erfolgstatistiken belegt, deren methodische Richtigkeit mangels näherer Angaben nicht nachgeprüft werden kann.

Reinwein-Markert (Med. Klin. Würzburg): Wie sieht es mit dem praktischen Erfolg unserer jetzigen Insulindauertherapie aus? Dt. Med. Wschr. 1931, 2, S. 1615.

Die Verfasser geben für die Zeit vom Februar 1924 bis August 1930 3 Todesfälle bei 20 Comafällen an bei einer Gesamtmortalität an Diabetes von 6,6 %.

Grafe: Fortschritte der Comabehandlung. Fortschr. d. Ther. Bd. 8, 1932, S. 577. Abschn.: Coma diabeticum, S. 579.

Grafe gibt eine Mortalität von 15 bis 9 % gegen früher 100 % an, ebenfalls nach Erfahrungen der Medizinischen Klinik Würzburg.

Petrén: Glucose oder nicht bei der Behandlung von Coma diabeticum. Acta Med. Scand. Suppl. Bd. 16, S. 455, 1926

Bei der Statistik von Petrén, der bei 33 Patienten mit 38 Comafällen nur einen Todesfall an Coma angibt, ist die fehlende Unterteilung in Vollcoma und Präcoma zu beanstanden. Es wird auf die Arbeit in Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhk. Bd. 28 verwiesen.

Biberfeld (Krkhs. Friedrichshain Berlin): Zur Therapie des Coma diabeticum. Fortschr. d. Ther., Bd. 8, 1932, S. 161.

In der Arbeit von Biberfeld wird diese Unterteilung durchgeführt. Das Ergebnis nach Abzug der Todesfälle an nichtdiabetischen Komplikationen:

Bei 58 Vollcoma 26 Todesfälle
Bei 17 Präcoma 1 Todesfall.

Zusammenfassung.

Diese Durchsicht des mir zugänglichen Teiles der Literatur über die Therapie des diabetischen Coma liefert leider nicht die Beantwortung der Frage nach der wirklich günstigsten Kombination der einzelnen zur Behandlung empfohlenen Heilmittel. Die Arbeiten aus der Zeit vor der epochalen Entdeckung des Insulin durch Banting und Best, welche uns, ganz abgesehen von mancher methodischen Unzulänglichkeit die Ohnmacht der damaligen Therapie einwandfrei aufzeigen, haben heute nur noch historische Bedeutung.

Nahezu alle Autoren der Vorinsulinära stellen die Alkalitherapie bei der Behandlung des Coma diabeticum in den Vordergrund (Lüthje, Senator, v. Noorden, Magnus Levy). Nur Joslin hält die Gefahren der Alkalibehandlung für größer als eventuelle Vorteile und warnt vor ihr.

Es ist eigenartig, daß keine einzige Arbeit der Vorinsulinperiode die Nützlichkeit der Alkalitherapie einwandfrei beweisen kann, daß aber von der Empfehlung dieser Behandlungsart für das diabetische Coma trotzdem nicht abgesehen wurde. Außer den aus methodologischen Gründen unbrauchbaren diesbezüglichen Arbeiten von Stäubli, Grafe u. Wolf, Blum, Wilenko u. a. ergeben die Arbeiten von Hanssen, Rolly, Cary, Czapski in Bezug auf

die Alkaliwirkung nur negative oder höchst zweifelhafte Resultate. Nichts beweist besser die Hilfslosigkeit der damaligen Zeit gegenüber diesem schweren Krankheitsbild, als die fast einmütige und hartnäckige Empfehlung einer zwar theoretisch vertretbaren, in der Praxis jedoch offenkundig wirkungslosen Therapie.

Eine ganz untergeordnete und, wie aus den wenigen Arbeiten von Balint, Neubauer, Grafe, Benedikt hervorgeht, auch gänzlich unwichtige Rolle spielt in dieser Zeit die isolierte Alkohol- und Zuckertherapie.

Die Verfasser der überwiegenden Mehrzahl der Arbeiten, vor und nach Entdeckung des Insulins, befolgen nicht oder nur sehr dürftig die Forderungen einer einwandfreien Methodik der Heilmittelprüfung und bringen sich hierdurch selbst um die uneingeschränkte Anerkennung ihrer therapeutischen Erkenntnisse.

Die methodologischen Faktoren, von denen die Beurteilungsmöglichkeit einer Comatherapie abhängt, seien — in der Einleitung im einzelnen ausgeführt — hier nochmals kurz wiederholt: Präzise Festlegung des Krankheitsbildes in seiner Gesamtheit auf die Diagnose Coma oder Präcoma, Einreihung der postcomatösen Kreislauftodesfälle zu den direkten Comafolgen mit entsprechender Folgerung für die therapeutische Statistik, die Angabe von qualitativ und quantitativ ausreichenden Kriterien, welche aus den mannigfaltigen klinischen und chemischen Symptomen in geeigneter Zusammenstellung auszuwählen sind. Ihre Anwendung hat mit gewissen in der Einleitung gerechtfertigten Einschränkungen — so den Verzicht auf eine eigentliche Vorbeobachtungszeit trotz einer beschränkten Zahl von Fällen — den methodologischen Forderungen Martinis zu folgen.

Bleibt die Nichtbeachtung dieser Forderungen bei den Arbeiten der Vorinsulinzeit wegen der dürftigen therapeutischen Erfolgsmöglichkeiten bedeutungslos, so ist sie bei den späteren Arbeiten, in deren Mittelpunkt das Insulin steht, für die Entwicklung dieser Therapie ein ernstes Hemmnis. Handelt es sich hierbei doch nicht um die Rolle des Insulin an sich, sondern um die Brauchbarkeit einer bestimmten Anwendungsart bzw. seiner Kombination mit anderen Methoden.

Vor der zusammenfassenden Besprechung der einzelnen therapeutischen Insulinkombinationen bedarf die Tatsache der Feststellung, daß in allen Arbeiten, ganz unab-

hängig von ihrer methodologischen Beschaffenheit, der entscheidende Einfluß des Insulin außer Frage steht. Dies ergibt sich zunächst schon aus einem Vergleich der beiden Gruppen von Arbeiten: Während der Vorinsulinzeit ist kein geretteter Fall von echtem Coma bekannt geworden, bei den Arbeiten der Insulinperiode schwanken die Erfolgsaussichten zwischen 5,6 und 73,9 %. Wie in der Einleitung näher ausgeführt, ist als Ursache dieser großen Schwankung die unterschiedliche, vom Standpunkt dieser Arbeit aus teils falsche Methodik der verschiedenen Autoren anzusehen.

Von den verschiedenen Anwendungsarten des Insulin im diabetischen Coma ist an erster Stelle die Kombination mit mehr oder weniger großen Traubenzuckermengen zu nennen. Die Auffassungen der verschiedenen Autoren von der Wirkungsweise der exogenen Traubenzuckerzufuhr gehen dabei auseinander: Campbell, Weiß, John vertreten eine direkt antiketogene Wirkung der Glukose, Himsworth versucht mit negativem Erfolg die Notwendigkeit eines hohen Blutzuckerspiegels für die Säureverbrennung zu beweisen, andere Autoren, wie Allen, Sherill und Joslin geben den Traubenzucker nur oder hauptsächlich zur Vermeidung einer Hypoglykämie, um große Insulinmengen anwenden zu können.

Keine dieser Theorien wird durch die betreffenden Arbeiten bewiesen: Ein vom Standpunkt der klinischen Brauchbarkeit einer Therapie bedeutungsloser Mangel. Von größerer Bedeutung ist die Tatsache, daß bei kritischer Würdigung des Ergebnisses dieser Gruppe von Arbeiten auch die Frage offenbleibt, ob vom klinischen Standpunkt aus der zusätzlichen Kohlehydratanwendung gegenüber der alleinigen Insulintherapie ein entscheidender Vorteil zukommt.

Denn leider kommen nur die wenigen methodisch brauchbaren Arbeiten von Allen-Sherill, John, Campbell mit ihren relativ günstigen Ergebnissen für eine positive Kritik in Frage, wenn auch bei ihnen wie bei den übrigen, zum Teil ganz unzulänglichen Arbeiten dieser Gruppe die Möglichkeit einer isolierten Beurteilung der Glukosewirkung nicht gegeben ist. Zum Teil beantwortet sich die Frage von selbst bei Betrachtung der folgenden Gruppe von Arbeiten, welche unter völligem oder fast völligem Verzicht auf Kohlehydrate einer alleinigen Insulintherapie das Wort reden. Dabei sind einige Arbeiten, welche nur

geringe Mengen oder nur schwer resorbierbare Kohlehydrate propagieren, da sie Grenzfälle darstellen, in diese Gruppe aufgenommen (Doijer, Umber, eine Arbeit von Joslin, Bucka als Vertreter der Klinik von Minkowski). Als Hauptvertreter der kohlehydratfeindlichen Autoren ist Petrén anzusehen, doch ist seine Arbeit geeignet, eher das Gegenteil der beabsichtigten Wirkung zu erreichen. Die bei seinen Fällen zum Teil bei kritischer Betrachtung auffallenden Verlaufsunregelmäßigkeiten, besonders die unmotivierten starken Schwankungen des Blutzuckers, zweifellos eine Folge der Abwesenheit einer gewissen ausgleichenden Wirkung der Kohlehydrate bei Insulinzufuhr, lassen den völligen Verzicht auf Kohlehydrate, von Petrén auf die Spitze getrieben, als unzweckmäßig erscheinen. Die Ergebnisse der anderen Autoren dieser Gruppe (Bucka, Doijer u. a.), welche bei geringem Kohlehydratzusatz erzielt wurden, rechtfertigen dieses Urteil.

Auch die meisten Arbeiten dieser Gruppe sind jedoch methodisch anfechtbar, insbesondere täuscht die Arbeit von Petrén zu günstige Resultate vor. Am brauchbarsten sind die Veröffentlichungen von Doijer, Bucka und Labbé-Souheil.

Ebenso wie die Verfechter der kombinierten Insulin-Kohlehydrat-Therapie haben die Anhänger der Insulin-Tropfinfusion und die Vertreter der im Wirkungsmechanismus ähnlichen fraktionierten Insulintherapie bedauerlicherweise meist versäumt, ihre Therapie durch Bekanntgabe von Vergleichsperioden zu erhärten. Gerade bei diesen Anwendungsweisen des Insulins ist, da gegenüber der gewöhnlichen Anwendungsart bei gleicher Dosierung hinsichtlich des Ausganges keine Unterschiede zu erwarten sind, zur Urteilsbildung eine besondere Berücksichtigung des klinischen Verlaufs notwendig. Auch bei der wichtigsten Arbeit dieser Gruppe (Ingolf) genügen die Befundangaben größtenteils nicht und sprechen, soweit sie genügen, nicht zugunsten der Infusionstherapie. Besonders bedauerlich ist die methodische Unzulänglichkeit der Arbeit von Bardachzi, da hierbei eine vorteilhafte Infusionswirkung wahrscheinlich ist.

Möglicherweise bleiben uns gerade bei dieser Behandlungsform durch die Unzulänglichkeit der Arbeiten wertvolle therapeutische Wege unbewiesen und zweifelhaft.

Für den Arzt, der vor der schwierigen Aufgabe steht,

ein Coma diabeticum behandeln zu müssen, wird abgesehen von den bisher genannten therapeutischen Verfahrensarten noch manche andere Frage zum Problem — leider ist es der vorliegenden Arbeit unmöglich, dieselbe zu beantworten: Ist die Insulindosierung weitgehend individuell zu handhaben, so müßte doch die Art der Applikation — intravenös, subkutan, intramuskulär — als Resultat einer Serie von Arbeiten in eine Ordnung zu bringen sein. — Die geringe Zahl wirklich ausreichend belegter Arbeiten macht dieses Vorhaben unmöglich.

Ebensowenig kann über Wert oder Nachteil von Flüssigkeits- bzw. NaCl-Infusion von dieser Arbeit Aufklärung gebracht werden. Auffallend ist hierbei die Tatsache, daß die Einzelarbeiten von Joslin keine diesbezüglichen Erfahrungen bekanntgeben, daß jedoch in seinem Lehrbuch (Treatment of Diabetes mellitus, 1937) die parenterale Flüssigkeitszufuhr im Coma sehr empfohlen wird.

In beinahe allen Arbeiten wird das Kreislaufproblem besonders stiefmütterlich behandelt. So häufig auch seine Wichtigkeit als oft ausschlaggebender Faktor im Coma betont wird, so oft die Voraussetzung und die Theorie des erst seit Anwendung des Insulin näher bekannten postcomatösen Kreislaufkollapses diskutiert wird, so wenig erfährt seine Symptomatik und Therapie bei den einzelnen Fällen angemessene Berücksichtigung. Schon eine wiederholte Angabe der wichtigsten Kreislaufbefunde (des Pulses und Blutdrucks!) ist nur bei ganz wenigen Arbeiten zu finden und wird bei manchen, sonst methodisch einwandfreien Veröffentlichungen vermißt. Daher herrscht auch heute noch keine einheitliche Auffassung über die wirksamste Art der Kreislaufbehandlung im Coma, wobei sich die Empfehlungen von Strophantin, Adrenalin und den üblichen Analepticis die Waage halten, ohne daß wirklich befriedigende und vor allem bewiesene Erfolge vorhanden sind.

Das Kreislaufproblem harrt als wichtigstes der Lösung durch spätere Arbeiten.

Von 40 Arbeiten der Insulinperiode ergibt sich bei 20 eine ungenügende Beurteilungsmöglichkeit durch Abwesenheit der erforderlichen Kriterien infolge qualitativ oder quantitativ mangelhafter Befundangaben. Hierbei fällt eine besondere Vernachlässigung der klinischen Befunde auf, während die in einigen Arbeiten überreich-

lich vorhandenen chemischen Werte wegen ihrer qualitativen Gleichartigkeit eine bessere Belegung der Arbeiten nur vortäuschen.

Die verhältnismäßig geringe Anzahl von Arbeiten, welche einer kritischen Beurteilung standhält, stellt eine Bereicherung der therapeutischen Forschung dar, ihre Zahl genügt jedoch nicht, um aus ihnen die objektiv beste Art des ärztlichen Handelns nach eingetretenem Coma herauszukristallisieren.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, zum Schluß der Arbeit Herrn Professor Martini für die Ueberlassung des Themas und seine liebenswürdige Unterstützung meinen ergebenen Dank auszusprechen. — Zu besonderem Dank bin ich auch Herrn Dr. Schuler verpflichtet, der mir in stets hilfsbereiter Weise seine Zeit und Erfahrung zur Verfügung stellte.

Literaturverzeichnis

Adlersberg u. Porges: Ueber Insulinrefraktäres Coma diabeticum. Berl. Klin. Wschr. 1933 I, S. 979.

Allen-Sherill: The use of Insulin in Diabetic Treatment. Journ. of Metabolic Research 1922 II, S. 803, Abschn. Coma S. 962.

Bálint: Ueber die Behandlung der Diabetesazidose mit Zuckerinfusionen. Berl. Klin. Wschr. 1911, Nr. 34, Bd. II, S. 1562.

Bardachzi: Intravenöse Dauertropfinfusion mit Zusatz von Insulin und Herzmitteln bei Coma diabeticum. Ther. d. Gegenw. 1934, S. 426.

H. Benedict u. B. Török: Der Alkohol in der Ernährung der Zuckerkranken (Experiment. Untersuchung). Ztschr. f. klin. Med. Bd. 60, S. 329, 1906.

Bennhold: Ueber das Coma diabeticum. Zbl. f. inn. Med. Bd. 50 II, 1929, S. 881.

Bertram: Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum. Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilkunde. 1932, Bd. 43, S. 268.

Léon Blum: Zur Klinik und Therapie des Coma diabeticum. Berl. Klin. Wschr. 1913, S. 2135.

Biberfeld: Zur Therapie des Coma diabeticum. Fortschr. d. Therapie, Bd. 8, 1932, S. 161.

Byrom: The Fluid Factor in the Treatment of neglected Diabetic Coma. Lancet, 1934 I, S. 446.

Bucka: Notwendigkeit der Kohlehydratzufuhr bei Behandlung des diabetischen Coma mit Insulin. Berl. Klin. Wschr. 1926 I, S. 254.

Campbell: Ketosis, Acidosis and Coma treated by Insulin. Journ. of Metabolic Research 1922, Bd. 2, S. 605 ff.

Cary: Massive Doses of Alkali in two cases of impending Diabetic Coma. The Journal of the Amer. Med. Assoc. Bd. 76, 1921, S. 1393.

Curtis u. Dixson: Extreme Hyperglycemia in Diabetic Coma with recovery. Journal of the Amer. Med. Assoc., Bd. 90, 1928 II, S. 1115.

Czapski: Beitrag zur Kenntnis und Behandlung des Coma diabeticum. Diss. Berlin 1913.

David: Insulin und Coma diabeticum. Ther. d. Gegenwart 1928, S. 56.

Diamant: Om Insulinbehandlung vid Diabetes. Svenska Läkartidningen Bd. 26, 1929, S. 1449.

J. Doijer: Behandlung einiger Fälle von Coma diabeticum mit Insulin. Nederlandsch Maandschrift voor Geneeskunde Jg. 12, 1923—24, S. 195.

Ehrmann: Ueber cardiovasculäre Symptome und ihre Therapie bei Coma und Präcoma. Berl. Klin. Wschr. 1913, S. 1423.

Feinblatt und Shermann: Ein Fall von gebessertem diabetischen Coma nach kombinierter Insulin-Bluttransfusionsbehandlung. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Bd. 11, I, S. 63.

Foster: The Treatment of Diabetic Coma with Insulin. Amer. Journ. of the Med. Sciences 166, 1923, S. 699.

Knud Faber und J. E. Holst: Die Behandlung des Coma diabeticum ohne Zufuhr von Kohlehydraten. Acta Med. Scand. Bd. 65, 1927, S. 461.

Grafe und Wolf: Beitrag zur Pathologie und Therapie der schwersten Diabetesfälle. Dt. Arch. f. klin. Med. 107, 1912, S. 201—235.

Gefe: Fortschritte der Comabehandlung. Fortschr. d. Ther. Bd. 8, 1932, S. 577.

Grey und Sansum: Diabetic Coma with marked Hyperglycemia and Recovery. Journ. of the Amer. Med. Assoc. Bd. 97, 1931, S. 230.

Groebel, H.: Beiträge zur Behandlung des Coma diabeticum. Diss. Leipzig 1931.

Hanssen, O.: Wirkung großer Dosen von Nitrium bic. bei Diabetes mellitus. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 76, 1912.

Hetenyi: Wesen und Behandlung des Coma diabeticum. Ztschr. f. klin. Med. 1926, Bd. 103, S. 601.

Himsworth: The role of Glucose in the treatment of Diabetic Intoxication. Lancet 1932 II, S. 165 ff.

Ingolf: Ueber permanente Insulinzufuhr und intravenöse Tropfinfusion in der Comabehandlung. Acta Med. Scand. Suppl. Bd. 50, 1932, S. 217.

John: Coma diabeticum. Journ. of the Amer. Med. Assoc. Bd. 93, 1929, S. 425—430.

Joslin, Root, White, Curtis, Adams: Diabetic Coma. The Med. Clinics of North America, Vol. 13, 1 July 1929, S. 11.

Joslin: Diabetic Coma and its Treatment. The Med. Clinics of North America Bd. 7, 1924, S. 637.

— The Treatment of Diabetes mellitus. 1917.

Kußmaul: Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Arch. f. klin. Med. 1874, Bd. 14, 1.

Klemperer: Praktisches über Leistungen und Grenzen der Insulintherapie des Diabetes. Ther. d. Gegenwart 1926, S. 49.

M. Koch und R. Junet: Coma diabetico grave e complicato. Riforma Medica 1935, I, S. 587.

Kleeberg, J.: Zur Behandlung des Coma diabeticum und comaähnlicher Zustände. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 113, 1930, S. 255.

Lang und Mehler: Ueber einen Fall von Coma diabeticum. Zbl. f. inn. Med. 1925, Bd. 46, 2, S. 786.

Labbé und Souheil: La Coma Diabétique, son Pronostic et son Traitement. Annales de Médecine, Vol. 27, 1930, S. 484.

Labbé und Boulin: Rolle des cardiovasculären Kollapses bei gewissen Formen von diabetischem, insulinrefraktärem Coma. Presse Médicale 1928, 36, 1, S. 257.

Lauritzen: Coma diabeticum. Behandlung mit Insulin-Adrenalin Klin. Wschr. 1923 II, S. 1540.

Lemann: Futility of Alkali Treatment in Diabetic Coma. Amer. Journ. of Med. Sciences Bd. 180, 1930 II, S. 266.

Magnus Levy: Das Coma diabeticum und seine Behandlung Halle 1909.

Neubauer: Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Ausscheidung der Azetonkörper.

v. Noorden: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung 1917.
Peipers: Kreislaufschwäche im Coma diabeticum. Dt. Med. Wschr. Bd. 57 II, 1931, S. 1499.
Petrén: Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkd. Bd. 28, 1925, S. 172 ff.
— Glucose oder nicht bei der Behandlung von Coma diabeticum. Acta Med. Scand. Suppl. Bd. 16, 1926, S. 455.
Rheinwein und Merkert: Wie sieht es mit dem praktischen Erfolg unserer jetzigen Insulindauertherapie, aus? Dt. Med. Wschr. 1931, 2, S. 1615.
Richter: Fortschr. d. Ther. 1930, Bd. 6, S. 43. Die Traubenzuckertherapie vor und seit der Insulinära. Fortschr. d. Ther. 1930, Bd. 6, S. 43.
Rolly: Das Wesen und die Behandlung des Coma diabeticum Med. Klin. Nr. 15, 1913, S. 568.
Simon: Insulinwirkung bei Coma diabeticum eines 2¾jähr. Kindes. Dt. Med. Wschr. Bd. 49 II, 1923, S. 1144.
Sevringhaus und Raube: The Relief of Diabetic Acidosis by Insulin. Journ. of Metabolic Research, Vol. 5, 1924, S. 263.
Schittenhelm: Klin. Wschr. 1927, Bd. I, S. 140 Beobachtungen über Insulinwirkung im diabetischen Coma.
Stadelmann: Ueber die Behandlung gewisser Formen von Diabetes mellitus mit Alkalien. Arch f. klin. Med. Bd. 38, 1885, S. 302.
Stäubli: Beitrag zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Arch. f. klin. Med. 1908, S. 107.
Thannhauser und Fuld: Insulinmangelcoma und Insulinrefraktäres Coma im Verlaufe eines Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 1933 I, S. 252.
Tiemann: Abgrenzung des Coma hyperglycämicum vom Coma hypoglycämicum und deren Therapie. Ztschr. f. ärztl. Fortbildung 1935, H. 4, S. 105.
Umber: Insulinbehandlung des Diabetes. Med. Klinik 1926, Bd, I, S. 599 ff, bes. S. 601 ff.
— Ueber Coma diabeticum bei Schwangeren. Dt. Med. Wschr. 1920 II, S. 761.
Violin: Prognose des Coma diabeticum in der Vorinsulinzeit und bei Insulintherapie. Wiener klin. Wschr. 1926, Bd. 39, 2, S. 1304.
Warburg, E.: Some cases of Diabetic Coma complicated with Uraemia and some Remarks on the previous history of the Diabetic Coma. Acta Med. Scand. 1925, Bd. 61, S. 301.
Waters und Ruby: Diabetic Coma complicated by tuberculous Pneumothorax. Journ. of Metalbolic Research, Vol. 5, S. 107, 1924.
Weiß, T.: Coma diabeticum und Insulin. Dt. Arch. f. klin. Med. 1927, 156, S. 226.
Wiechmann: Fortschr. d. Therapie, Bd. 11, 1935, S. 167. Behandlung der Komplikationen der Zuckerkrankheit.
Wilenko: Zur Alkalitherapie des Diabetes Mellitus. Med. Klinik 1914, Bd. I, Nr. 24, S. 1014.

Lebenslauf

Am 27. Dezember 1910 wurde ich in Köln geboren. Meine Eltern, Dr. Carl Neu und Frau Theodora geb. Meer, zogen 1915 nach Garmisch-Partenkirchen, wo mein Vater als Arzt tätig ist.

Nach Absolvierung des Gymnasiums studierte ich an den Hochschulen von München, Freiburg, Innsbruck, Bonn Medizin und bestand im Dezember 1935 in München das Staatsexamen. Mein praktisches Jahr verbrachte ich, nach einer vierteljährigen Tätigkeit an der Münchner Universitäts-Hals-, Nasen-, Ohrenklinik, zum größten Teil an der Medizinischen Universitätsklinik zu Bonn, wo ich zurzeit als Volontärarzt tätig bin. Die Approbation erhielt ich am 15. Januar 1937.